Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Ammoniakwerte bei Krankheiten des Kindes, unter besonderer Berücksichtigung der Stoffwechselanomalien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Irene Berghofen
aus Kulmbach

1973

1974 № 3

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546313_0014

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Ammoniakwerte bei Krankheiten des Kindes, unter besonderer Berücksichtigung der Stoffwechselanomalien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Irene Berghofen
aus Kulmbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. L. Demling
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Oktober 1973

Meinen Eltern

Ammoniakwerte bei Krankheiten des Kindes, unter besonderer Berücksichtigung der Stoffwechselanomalien

von
Irene Berghofen
aus
Kulmbach

INHALTSANGABE

I. Kapitel

Klinische Pathophysiologie des Ammoniaks

Hinweis auf Zusammenfassung der neueren Literatur zum Thema Ammoniak 1

Behinderung des Trikarbonsäurezyklus durch Ammoniak 1

ATP-Mangel und Nervenerregung 1

Katecholaminfreisetzende Wirkung 1

Verursachung des Lungenödems 3

Bedeutung des Ammoniaks für Durchgangssyndrome 12

Irreversible Enzephalopathie bei chronischer Ammoniakintoxikation 12

Interpretation von Ammoniakwerten 12

Akute, metabolische Ammoniakvergiftung 12

Chronische, metabolische Ammoniakvergiftung 13

Metabolische Bekämpfung der Ammoniakintoxikation 15

Wirkung von Redoxstabilisatoren 15

Ankurbelung des Harnstoffzyklus 15

Erniedrigung der Proteindiät 18

Orale Neomycingabe 18

Sauere Dialyse im Darm 18

Bemerkung zur Problematik der Blutammoniakbestimmung 18

Gleiche Ammoniakspiegel beim Kind wie beim Erwachsenen 2o

Interpretation von Ammoniakwerten 2o

II. Kapitel

Der Ammoniak bei Leberkrankheiten

Bedeutung der Leber für die Ammoniakentgiftung 3o

Fallschilderung von Virushepatitis mit posthepatitischer Zirrhose und Ornithintranscarbamylase-Defekt

Klinik im Überblick 3o

Durchgangssyndrom durch metabolische Ammoniakintoxikation 3o

Psychische Störungen 32
Koma 32
Leberbiopsie 32
Genetische Zusammenhänge 34
Einfluß der Proteindiät 34
Ammoniakbelastungstest 34
Organische Hirnschädigung 34
Leberzirrhose 38
Venöse Ammoniakspiegel bei Leberkrankheiten mit und ohne portale Hypertension
Schwankungsbreite der Werte bei portaler Hypertension 38
Notwendigkeit der Durchführung von Ammoniakbelastungsproben 39
Kinder mit portaler Hypertension
Einfluß von Ösophagusvarizen-Blutungen 39
Beurteilung der Leberinsuffizienz 39
Diskussion des Ammoniakbelastungstests 39
Korrelation bei Lebererkrankung und Lage des portalen Blocks 43
Koma bei portaler Hypertension 43
Kinder ohne portale Hypertension
Arten von Leberkrankheiten 46
Ammoniakbelastungstests 46
Chirurgische Behandlungsresultate bei portaler Hypertension
Leberstatus der Patienten 46
Ausbleiben der Verbesserung der Ammoniakentgiftung 48
Neurologische Ausfallserscheinungen 48
Prinzip des portocavalen Shunts 48
Blutammoniak bei angeborener Gallenwegsblockade, Hepatitis und Leberzirrhose 48

III. Kapitel

Ammoniakwerte bei cardio-pulmonalen Erkrankungen des Kindes

Durchgangssyndrome bei cardiopulmonalen Krankheiten 53

Blutammoniak bei Lungentuberculose 53

Starker Anstieg des Blutammoniaks bei Frendkörpern in der Luftröhre 53

Pathophysiologische Faktoren der Blutammoniakerhöhung bei Bronchopneumonie und atypischer Pneumonie 56

Mangelnde Sauerstoffversorgung 56

Behinderung der Leberentgiftung 56

Starke Blutammoniakerhöhung bei akuter Bronchitis 56

Abhängigkeit von zunehmender Obstruktion durch Schleim 6o

Behinderung der Luftaustauschfunktion mit Ammoniakspiegelerhöhung bei Pseudo-Krupp und Asthma bronchiale 6o

Ammoniakvergiftung wie im hepatischen Präkoma 6o

Psychische Besonderheit von Asthmapatienten 6o

Blutammoniak - Indikator der Schwere des Asthmaanfalles 6o

Metabolische Behandlung 63

Behandlung der Ammoniakintoxikation bei angeborenen Herzkrankheiten 63

Intelligenzdefekte durch fortschreitende Hirndestruktion 63

Senkung der Blutammoniakspiegel in der Rekonvaleszenz 67

Metabolische Ammoniakvergiftung und Leistungsschwäche 67

IV. Kapitel

Die Ammoniakwerte beim Kinde bei infektiösen, allergischen, gastrointestinalen und renalen Krankheiten

Einteilung der Krankheiten nach ihrer pathogenetischen Bedeutung für die metabolische Ammoniakintoxikation 68

Krankheiten mit metabolischer Hemmung der Ammoniakentgiftung 68

Blutammoniakerhöhung bei Pharyngitis und Tonsillitis 68

Pathogenese der Blutammoniakerhöhung bei Masern 68

Ammoniakerhöhung bei Krankheiten mit allergischer Genese 7o

Massive metabolische Ammoniakintoxikation bei Strophulus und Urticaria 7o

NH_3-Intoxikation beim Säuglingsekzem 74

Schwerste metabolische NH_3-Intoxikation bei allergischer Purpura 74

Rheumatisches Fieber 74

Blutammoniakerhöhung bei akuter Leukämie 74

Enterale Ammoniak-Autointoxikation bei intestinalen Krankheiten 79

Hohe Ammoniakwerte bei akuter Verdauungsstörung 79

Akute Enteritis 79

Durchgangssyndrom bei bakterieller Dysenterie 79

Effekt einer saueren Dialyse bei Colitis 79

Mechanismus der Ammoniakvergiftung bei renalen Krankheiten 86

Ammoniakgehalt bei akuter Nephritis und Nephrose 86

Korrelierung der Blutammoniakwerte mit der Schwere des klinischen Bildes 86

Signifikante Senkung der Ammoniakwerte in der Rekonvaleszenz 86

V. Kapitel

Die Pathogenese des Reye-Syndroms

Zusammenhang mit dem Durchgangssyndrom im hepatischen Präkoma 93

Definiton des Reye-Syndroms 93

Auftreten während der kalten Jahreszeit 93

Symptomatik wie im hepatischen Koma 93

Prodromi 93
Status bei Klinikaufnahme 96
Tod durch Hirnstammdysfunktion 97
Rekonvaleszenz 97
Lumbalpunktur 97
Erregernachweisversuche in Blut und Liquor 97
Stoffwechsellage im Blut 98
EEG 98
Leberfunktion 98
Blutammoniakwerte 98
Klinische Verlaufsmessungen des Blutammoniaks 100
Diskussion der Behandlung 100
Fallbeschreibung eines Jungen 100
Prodromi 100
Schweres Durchgangssyndrom 100
Neurologischer Befund 102
SGOT und Blut-NH_3 102
Ammoniakwerte beim Rückgang des Durchgangssyndroms 102
Neurologische Nachuntersuchung 103
Virus- und Bakterienkultur 103
Diskussion des Verlaufs der Ammoniakwerte 103
Verlauf der EEGs 103
Fallschilderung eines Negerjungen 105
Klinik des Komas 105
Autopsiebefund 106
Fokale Leberzellnekrose 106
Neuronale Nekrose 106
Pathologische Funde bei Tod in der akuten Phase 107
Lebernekropsie 17 Tage nach Beginn des Durchgangssyndroms 107
Leberbiopsie einen Monat nach Beginn der Krankheit 107
Hirnschnitt eines Patienten im dekortikierten Status 107

Diskussion der foudroyant verlaufenden Ammoniakintoxikation beim Reye-Syndrom 109

VI. Kapitel

Hyperammoniämie beim Rett-Syndrom und bei Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt

Einfluß des Ammoniaks auf das Gehirn 110

Vorkommen des Rett-Syndroms 110

Psychiatrische Symptomatik 110

EEG-Veränderungen 111

Hirnhistologie 111

Diskussion der Stoffwechselsituation 111

Fall eines Patienten mit Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt 111

Enzymanalyse des Leberpunktats 111

Pathologie der Familienanamnese 111

Abhängigkeit der Symptomatik von der Proteinaufnahme 113

Diskussion des bei Laparotomie gewonnenen Leberpunktats 113

Laborwerte im schweren Durchgangssyndrom 113

Isotopmarkierung des Urin-NH_3 und Urin-Harnstoffs 114

Kurze Diskussion des Falles 114

VII. Kapitel

Klinik beim Ornithin-Transcarbamylase-Defekt

Chronische metabolische Ammoniakintoxikation 116

Verwandtschaftliche Beziehungen der drei besprochenen Fälle A, B und C 116

Fall A 117

Krankheitsverlauf bis zum Alter von 5 Monaten 117

Klinik mit 15 Monaten 117

Neurologische Untersuchung 117

Ammoniakspiegel in Blut und Liquor 117

Neuropsychiatrie des Komas 117

Proteinrestriktion 117
Finaler Blutammoniak 118
Fall B 118
Die frühe Entwicklung 118
Symptomatik von Präkoma und Koma 118
Intelligenz 118
EEG 118
Klinischer Untersuchungsbefund 119
Ammoniakspiegel in Blut und Liquor 119
Einfluß der Proteindiät 119
Fall C 119
Klinik 119
H^+-Ionen-Ausscheidung im Urin 119
Sektionsbefund von
Fall A
Lunge und Leber 119
Zentralnervensystem 120
Makroskopisch 120
Mikroskopisch 122
Cortex 122
Beitrag zur Ätiologie des Morbus Alzheimer 122
Thalamus 123
Mittelhirn, Pons und Medulla 123
Cerebellum 123
Nucleus dendatus 123
Fall B
Lunge und Leber 123
Gehirn 124
Makroskopisch 124
Histologisch 124
Fall D
Genetik bei Vater und Mutter 124
Verlauf während der ersten 3 1/2 Monate 124
Komaauslösung durch Ammoniumchlorid ridbelastung 125
EEG im Koma 125

Abhängigkeit von der Proteindiät 124
Ammoniakwerte in Blut und Liquor 124
Schwere organische Neuropathie 126
Einfluß von Niedrigproteindiät und Citronensäure oral 126
Status im Alter von 8 Monaten 126
Hirnhistologie 126
Anamnese der Mutter von Fall D 129
Familienanamnese von Fall D 129
Fall E
Anamnese bis zum Alter von 10 Monaten 129
Klinische Untersuchung mit 10 Monaten 130
Koma 131
Neurologische Symptomatik 131
Blutammoniak 131
EEG 131
Einfluß von Niedrigproteindiät 132
Koma nach Leberbiopsie 132
Ammoniakblutspiegel 132
Peritonealdialyse im Koma 133
Diskussion der Operation und der Behandlung 136
Pathologie von Fall E
Histologie des Leberpunktats 136
Nekropsiebefund der Leber 136
Hirnhistologie 137

VIII. Kapitel
Biochemie beim Ornithin-Transcarbamylase-Defekt
Serumblutwerte der Patienten A und B 138
H^+-Ionen-Clearance der Nieren bei
Patient A 138
Patient B 139
Veränderlichkeit des Ammoniakblutspiegels
Patient A 139
Patient B 139
Patient C 141

Ammoniumchlorid-Toleranz-Test der Patienten A, B und C 141

Einfluß unterschiedlicher Proteinaufnahme der Patienten A und B 141

Bestimmung der Harnstoffzyklusenzyme der Patienten A und B 144

Verteilung der Aminosäuren in Liquor und Plasma bei den Patienten A, B und C 145

Niedrige Citrullinwerte 145

Erhöhte Glutaminwerte 145

Einbau von Ammoniak ins Glycin 145

Diskussion der Genetik der Zwillinge B und C 145

Metaboliten der Uridinsynthese im Urin der Patienten A, B und C 149

Biochemische Zusammenhänge zwischen Pyrimidin-Synthese-Metaboliten und Hirndegeneration bei Ammoniakvergiftung 149

Biochemische Giftwirkung der metabolischen Ammoniakintoxikation 149

Zusammenhang mit der Neurologie bei der Eckschen Fistel 15o

Hemmung der Biosynthese der DNS und RNS 15o

Fall D

Enzymuntersuchung der Leber 15o

Ammoniakspiegel in Abhängigkeit von Protein- und Citronensäuregabe 15o

Urinammoniakausscheidung 156

Transaminasensteigerung 156

Steigerung der Urinaminosäuren 156

Ammoniakwerte bei der Mutter von Fall Fall D nach Proteinbelastung 156

Plasmaproteine und Proteinaufnahme 157

Glutaminspiegel im Liquor 157

Vergleich der Leberenzymaktivität von Patient D und seiner Mutter 157

Pyrimidinmetaboliten im Urin 157

Bemerkungen zu den Pyrimidinstoffwechselprodukten im Urin 16o

Leberenzymaktivität von Fall D und seiner Eltern 161

ph-Einfluß auf die Ornithin-Transcarbamylase 161

Diskussion der Anamnese der Mutter von Patient D 161

Behandlung mit Niedrig-proteindiät und Citronensäure 161

Diskussion der Plasma-Ammoniak-Erniedrigung durch Citronensäure 162

Einbau in Glutaminsäure 162

Hemmung des Zitronensäurezyklus durch Ammoniak 162

Abnahme von reduzierten Pyridonukleotiden bei metabolischer Ammoniakintoxikation 167

Fall E

Biochemische Bestimmungen 167

Blutammoniak im Koma 167

Urinchromatographie 167

Aminosäurenanalyse einer Schweißprobe 167

Niedrige Blutammoniakwerte bei Niedrigproteindiät 169

Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme in der Leber 169

IX. Kapitel

Eine Variante des Ornithin-Transcarbamylase-Defekts

Geschlecht des Patienten 171

Anamnese bis zum 6. Lebensmonat 171

Klinische Untersuchung wegen Erbrechens 171

Koma mit 8 1/2 Monaten 172

Neurologische Untersuchung 172

Lumbalpunktur 172

EEG 172

Echoenzephalogramm 172

Urinchromatographie im Koma 173

Blutammoniakwerte 173

Enzymdefekt des Harnstoffzyklus 173

Ammoniakwerte nach Proteineinnahme 173

EEG nach Niedrigproteindiät 175

Klinische Symptomatik in Abhängigkeit von der Proteindiät 175

Biochemie

Serumwerte 177

Aminosäuren im Urin 177
Plasmaammoniakspiegel 177
Proteinbelastung 178
Diskussion der mitgeteilten Ammoniakspiegel 178
Stickstoffbelastung durch Alanin 18o
Plasmaaminosäurespiegel 182
Nüchternwerte von Glutamin und Glutaminsäure 182
Ornithinspiegelerniedrigung 182
Alanin- und Argininspiegelerhöhung 182
Metabolische Schutzfunktion oralen Arginins 184
Ammoniakeinbau in Glutamin 184
Aminosäurespiegel im Liquor 184
Aminosäuren im Urin 184
Starke Glutaminerhöhung 187
Starke Glycinerhöhung 187
Leberenzymaktivität 187
ph-Abhängigkeit der Ornithin-Transcarbamylase 187
Pyrimidin-Synthese-Metaboliten im Urin 19o
Zur Genetik des Falles 19o

X. Kapitel
Defekt der Aktivität von Carbamylphosphat-Synthetase und Ornithin-Transcarbamylase
Anamnese der ersten vier Wochen 191
Mikroenzephalie mit 18 Monaten 193
Plasmawerte während des Erbrechens 193
Blutammoniak- und Plasmawerte im Koma 193
Plasmaaminosäuren vor Niedrigproteindiät 194
Quantitative Urinchromatographie der Aminosäuren 194
Aminosäureanalysen im Liquor 194
Änderung der Plasmaaminosäuren 10 Tage nach dem Koma 194
Histidin- und Methioninspiegelerhöhung hung 5 Tage nach dem Koma 198

Provozierung eines Komas durch Erhöhung der Proteindiät 198

Leberbiopsie 198

Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme 199

Ammoniumchloridbelastungstest 199

Anmerkung zur Indikationsstellung bei komaauslösenden Tests 199

Belastungstest mit Arginin 2o3

Belastungstest mit Lysin 2o3

Wirkung von Niedrigproteindiät 2o4

Nachweis der Orotsäure und von Uridin im Urin 2o5

Bemerkung zu den genetischen Verhältnissen 2o5

XI. Kapitel

Argininsuccinase-Defekt mit Argininsuccinaturie

Klinische Konsequenz eines Argininsuccinasedefekts 2o6

Anamnese eines 16-jährigen Jungen 2o6

Beziehung zwischen Blutharnstoff und Blutammoniak 2o6

EEG des Patienten 2o7

Argininsuccinaturie 2o7

Kontrollversuche an frischen Rattenlebern 2o7

Überprüfung menschlicher Leberproben 2o7

Ausscheidung von Fehlerquellen 2o7

Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme 2o7

Bemerkungen zur Bestimmung der Argininsuccinase-Aktivität 21o

Argininsuccinaseaktivität 21o

Familienstudie zur Genetik bei Argininsuccinase-Defekt 21o

Zusammenfassung der Genetik der untersuchten Familie 215

Quantitative Erfassung der Argininsuccinase 215

Bedeutung des methodischen Meßfehlers 218

Quantitative Bestimmung der Arginase-aktivität 218

Vergleich der klinischen Symptomatik mit der von Patienten mit Ornithin-Transcarbamylase-Defekt 219

XII. Kapitel

Ein unklarer Fall angeborener Hyperammoniämie

Bemerkungen zum Ausdruck Lysinintoleranz 22o

Anamnese der ersten 3 Lebensmonate 22o

Diskussion der hohen Blutammoniakwerte des Komas 22o

EEG im Koma 221

Leberbiopsie 221

Bestimmung von Harnstoffzyklusenzymen 222

Änderung der Aminosäurespiegel bei verschiedener Proteinaufnahme 222

Besprechung der Ergebnisse 222

Toxizität von Lysin 224

Vergleich der Giftwirkung von Arginin und Lysin 224

Schutzwirkung von Arginin 224

Bemerkungen zur Frage der Lysintoxizität bei dem besprochenen Fall 224

Zusammenfassende Diskussion 229

XIII. Kapitel

Citrullinämie bei Arginin-Succinat-Synthetase-Defekt

Fallbeschreibung eines weißen Jungen 233

Klinisch-diagostisches Merkmal 233

Entdeckung durch Routine-Papier-Chromatographie 233

Familienanamnese 233

Anamnese 233

Unauffällige Entwicklung bis zu 9 Monaten 233

EEG im Koma 234

Moderate Proteindiät 234

Citrullinkonzentration in Blut, Liquor und Urin 234

Vergleich der Aminosäurewerte im Plasma und Urin 234

Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme 236

Erniedrigte Blut-Harnstoff- und Plasma-Argininwerte 236

Interpretation der "normalen" Blutharnstoffwerte 236

Korrelation von Ammoniakwerten und klinischem Status 236

Variabilität des Urinharnstoffs in Abhängigkeit von der Proteinaufnahme 24o

Veränderlichkeit der Citrullinausscheidung im Urin 241

Einfluß der Niere 241

Gabe von isotopmarkiertem Citrullin 241

Metabolismus von Fibroplasten eines Kindes mit Citrullinämie 241

Einfluß von Ornithin 244

Einbau von isotopmarkiertem Citrullin 244

Enzymatische Umwandlung von Citrullin zu Arginin 244

Aktivität der Arginin-Synthetase in Abhängigkeit der Citrullinkonzentration 244

Geringe maximale Reaktionsgeschwindigkeit 244

Erklärung der Michaelis-Konstanten 244

Besprechung der Citrullinämie 249

Erklärung der Erhöhung der Spiegel von

Lysin 249

Methionin 249

Histidin 253

XIV. Kapitel

Zusammenfassende Diskussion der Klinik der Blutammoniakwerte bei Kindern

Pathophysiologie des Ammoniaks

Behinderung des Trikarbonsäurezyklus 257

Katecholamin freisetzende Wirkung 257
Rolle des NH_3 beim Lungenödem 257
Ursache von Durchgangssyndromen 257
Alzheimer Typ II Glia bei chronischer metabolischer NH_3-Intoxikation 258
Interpretation von Ammoniakwerten
bei experimentell gesetzter Ammoniakvergiftung 258
bei cardiopulmonalen und hepatischen Erkrankungen 258
Die metabolische Bekämpfung der Ammoniakintoxikation
Wirkung der Redoxstabilisatoren 258
Wirkung der Metaboliten des Harnstoffzyklus 259
Objektivierung der Schutzwirkung 259
Niedrig-Protein-Diät 259
Orale Neomycin-Gabe 259
Sauere Dialyse im Darm 259
Die Problematik der Meßwertsbestimmung des Ammoniaks
Methodische Fehlerquellen 26o
Bedeutung von Verlaufsmessungen 26o
Beziehung zwischen Normalwert und Ammoniakbestimmungsmethode 26o
Gleiche Werte bei Erwachsenen und Kindern 26o
Der Ammoniak bei Leberkrankheiten
Ursache des Koma hepaticum 26o
Ursache chronisch progredierender Strukturdegeneration des Gehirns 26o
Ein Fall mit subakuter, anikterischer Hepatitis und Ornithin-Transcarbamylase-Defekt
Klinik 261
Blutammoniak 261
Therapie 261
Auswirkung der chronischen Ammoniakintoxikation 261
Leberkrankheiten mit und ohne portale Hypertension
Ammoniakwerte bei Leberkrank-

heit ohne portale Hypertension 261

Bedeutung oraler Ammoniakbelastung 262

Ammoniakwert bei portaler Hypertension 262

Chirurgische Behandlung von Kindern mit portaler Hypertension

Art der Operationen 262

Auftreten neurologischer Störungen 262

Ammoniakspiegelbestimmung 262

Ammoniakwerte bei angeborener Gallenwegsblockade, epidemischer Hepatitis und Leberzirrhose 263

Der Ammoniak bei cardiopulmonalen Krankheiten

Ursache von Durchgangssyndromen 263

Lungentuberculose 263

Mechanismus der Blutammoniakerhöhung 263

Bronchopneumonie 264

Atypische Pneumonie 264

Akute Bronchitis 264

Pseudokrupp 264

Bronchialasthma 264

Ursache von Durchgangssyndromen 265

Objektivierung des Anfalls 265

Metabolische Intensivpflege 265

NH_3-Werte im Anfall 265

Herzkrankheiten

Abhängigkeit von zugrunde liegenden Herzfehler 265

Ammoniakwerte bei verschiedenen Herzfehlern 266

Verminderte Intelligenz bei chronischer, metabolischer Ammoniakvergiftung 266

Konsequente klinische Behandlung 266

Ammoniakwerte in der Rekonvaleszenz

Bronchopneumonie 266

Asthma bronchiale 266

Einteilung von Krankheiten nach ihrer pathogenetischen Bedeutung für die Entstehung der Ammoniakintoxikation

Metabolische Hemmung der NH_3-Entgiftung

Infektionskrankheiten

Tonsillitis und Pharyngitis 267

Entstehung der NH_3-Intoxikation 267

Masern 267

Entstehung der NH_3-Intoxikation 267

Allergische Krankheiten

Entstehung der Ammoniakvergiftung 267

Urticaria 267

Strophulus 268

Allergische Purpura 268

Rheumatisches Fieber 268

Akute Leukämie 268

bei chronischer Anämie 268

bei akuter Anämie 268

Vermehrte Autointoxikation im Darm

Akute Verdauungsstörung 268

Akute Enteritis 269

Bakterielle Dysenterie 269

Colitis 269

Periodisches Erbrechen 269

Verminderte Ausscheidung von Harnstoff durch die Nieren

Akute Nephritis 269

Nephrose 269

Ammoniakintoxikation bei Urämie 269

Verhältnisse der Ammoniakintoxikation in der Rekonvaleszenz 269

Ammoniakwerte in Beispielen 27o

Notwendigkeit metabolischer Behandlung 27o

Pathophysiologie des Reyesyndroms

Vermehrtes Auftreten in der kalten Jahreszeit 270

Ähnlichkeit mit dem hepatischen Koma 271

Prodromi 271

Krankheitsverlauf 271

Viren- und Bakterienkultur 271

EEG 271

SGOT-Werte 271

Ammoniak-Werte 271

Foudroyant verlaufende Ammoniakintoxikation 272

Schneller Rückgang der hohen Ammoniakspiegel 272

Durchgangssyndrom auch durch Hirnödem 272

EEG im Koma 272

Gehirn

Makroskopisch 272

Mikroskopisch 272

Leberschnitte zu verschiedenen Zeitpunkten nach Beginn der Krankheit

Akut verstorbener Fall 273

Bei Tod 17 Tage nach Beginn des Durchgangssyndroms 273

Einen und vier Monate nach Beginn der Erkrankung 273

Bizarre Symptomatik bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation 273

Häufigkeit erhöhter Ammoniakspiegel bei hirngeschädigten Kindern 273

Gynäkotropie 273

Wahrscheinlich chromosomaler Defekt 274

Erfolgversprechende Behandlung 274

Klinik mit EEG und Hirnhistologie 274

Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt

Hereditäre Herkunft 274

Ammoniakwerte 274

Proteintoleranz 274
Gefährlichkeit einer Laparotomie 275
Metabolische Isotopenmarkierung 275
Ornithin-Transcarbamylase-Defekt
Klinik
Tragik der klinischen Symptomatik 275
Klinische Odyssee 275
Hirnhistologie 275
Beitrag zur Ätiologie des Morbus Alzheimer 276
Graduelle Verschiedenheit der Hirnveränderungen 276
Klinik der metabolischen Ammoniakvergiftung 276
Durchgangssyndrom 276
Neurologie 276
EEG 276
Tod durch Lungenödem 276
Organische Veränderung bei chronischer Intoxikation 276
Behandlung mit Niedrigproteindiät 277
Behandlung mit Citronensäure 277
Vorbedingung der Gesundung 277
Proteinrestriktion 277
Fallschilderung 277
Biochemische Bestimmungen
Routinelaboratoriumswerte 277
Blutharnstoff 277
Glutaminband der Urinchromatographie 277
Wasserstoffionenclearance der Nieren 277
Ammoniakspiegel in Blut und Liquor bei untersohiedlicher Proteindiät 278
Aktivität der Ornithintranscarbamylase 278
Verhältnisse bei Null-Protein-Diät 278

Verteilung der Aminosäuren in Liquor und Plasma 278

Niedrige Citrullinwerte 278

Erhöhte Glutaminwerte 278

Glycin 278

Auffällige Übereinstimmung der Meßwerte bei phänotypisch ganz verschieden kranken Personen 279

Einfluß der Pflege der Mutter 279

Unterschiedliche Qualität der Ornithin-Transcarbamylase 279

Pyrimidinsynthesemetaboliten im Urin

Biochemisches Äquivalent für Hirndegeneration 28o

Orotsäure, Uridin und Uracil 28o

Entstehung der Pyrimidinsynthesemetaboliten 28o

Anhäufung durch Energiemangel 28o

Anhäufung durch Zerfall neuronaler Strukturen 28o

Block in der Synthese der Pyridonukleotide 281

SGOT, SGPT und LDH 281

Lysin 281

Citrullin 281

Verteilung der Aminosäuren

Unterschiedliches Einbauvermögen von Ammoniak in Glutamin 281

Einfluß von Citronensäure auf den Blutammoniskspiegel 281

Wirkung über die alpha-keto-Glutarsäure 282

Klinische Bedeutung 282
Hemmung des Zitronensäurezyklus und Alanin 282
Die genetische Veranlagung 282
Ornithin-Transcarbamylase-Defekt bei einem Jungen
Genetische Verhältnisse 283
Klinik 283
Niedrigproteindiät 283
Proteintoleranz 283
Plasmaaminosäuremessungen 284
Interpretation des Glutaminspiegels 284
Glutamin im Liquor 284
Aminosäurespiegel im Urin
Glutamin 285
Glycin 285
Übrige Aminosäuren 285
ph-Empfindlichkeit der Ornithin-Transcarbamylase 285
Pyrimidinsynthesemetaboliten im Urin 285
Defekt von Carbamylphosphat-Synthetase und Ornithin-Transcarbamylase
Aktivität der Enzyme 285
Genetik 286
Klinik 286
GOT, GPT 286
Chromatogramm wichtiger Aminosäuren
Verhältnisse im Plasma im Koma 286
Liquoranalyse 5 Tage nach dem Koma 286
Verhältnisse nach 10 Tagen Niedrigproteindiät im Plasma 287
Problematik von Ammoniakbelastungstests 287
Ammoniakentgiftung durch l-Lysin 287
Ornthinbelastung 287
Orotsäure im Urin 288

Argininsuccinase-Defekt

Fall eines 16-jährigen Jungen

Für chronische metabolische Ammoniakintoxikation typische Anamnese 288

Blutharnstoffmessung 288

Argininsuccinaseaktivität 288

Bemerkungen zum Blutammoniak 288

Familienstudie zur Genetik

Ausgangsmaterial 288

Normale Arginasefunktion 289

Nachweis der rezessiven, nicht geschlechtsgebundenen Vererbung 289

Klinik der homozygoten Argininsuccinaturiepatienten 289

Argininsuccinat in der Rolle des Harnstoffs 29o

Ein unklarer Fall angeborener Ammoniakintoxikation

Anamnese 29o

Enzymaktivität aus Leberbiopsiematerial 29o

Plasmaaminosäuremessungen 29o

Rolle des Lysins 29o

Argininsuccinat-Synthetase-Defekt

Fall eines 5-jährigen weißen Jungen

Häufigkeit des Vorkommens 291

Bemerkungen zur Genetik 291

Anamnese 291

Niedrigproteindiät 291

Citrullinkonzentration in Blut und Liquor 291

Aminosäurewerte in Plasma und Urin 291

Aktivität der Leberharnstoffzyklusenzyme 291

Beziehungen zwischen Blutammoniak und Blutharnstoff 292

Schwankungen des Plasma-Citrullins 292

Metabolischer Weg isotopmarkierten Citrullins 292

Metabolismus von Fibroplasten aus einer Hautbiopsie

Einbau von C^{14}-markiertem Citrullin 293

Michaeliskonstante der Citrullinämiezellen 293
Interpretation der Plasmaaminosäurespiegel
Lysin 293
Methionin 293
Histidin 294

Zusammenfassung

Inhalt 295
Giftwirkung des Ammoniak 295
Phasen der Ammoniakvergiftung 295
Metabolische Bekämpfung der NH_3-Intoxikation 296
Ammoniakmeßwertsbestimmung 296
Leberkrankheiten 296
Pulmonale Krankheiten 296
Herzkrankheiten 296
Gruppeneinteilung von Krankeiten nach den drei pathogenetischen Entstehungsmechanismen der Ammoniakintoxikation
Infektionskrankheiten, allergische Krankheiten, Leukämie 297
Intestinale Krankheiten 297
Nierenerkrankungen 297
Das Reye-Syndrom 297
Genetische Störungen des Harnstoffzyklus
Häufigkeit und Bedeutung 298
Tragik der klinischen Odyssee 298
Niedrig-Protein-Diät 298
Ermöglichung eines gesunden, geistig frischen Lebens 299
Klinischer Zusammenhang der Harnstoffzyklusenzymdefekte 299
Carbamylphosphat-Synthetasedefekt 299
Ornithin-Transcarbamylase-Defekt 300
Argininsuccinase-Defekt 300
Argininsuccinat-Synthetase-Defekt 300
Biochemische Untersuchungen beim Ornithintranscarbamylase-Defekt
Blutharnstoffwert 300
301

Wasserstoffionenclearance 301
Einbauvermögen in Glutamin 301
Wirkung der Citronensäure 301
Erhöhung von Aminosäurenspiegel
Glycin, Glutamin, Alanin 301
Biochemisches Äquivalent der Hirndegeneration 301
Transaminasen und LDH 301
Notwendigkeit routinemäßiger Ammoniakbestimmung und der metabolischen Behandlung 301

Literaturverzeichnis 302

Danksagung 314

Lebenslauf 315

I. Kapitel

Klinische Pathophysiologie des Ammoniaks.

Eine zusammenfassende Darstellung der Klinik der metabolischen und exogenen Ammoniakvergiftung samt seiner pathophysiologischen Grundlagen und Therapie wurde kürzlich von MARKTHALER (69) erarbeitet. Durch die kritische Zusammenfassung und Übersicht der neueren Literatur zum Thema Ammoniak gelang es dabei, die klinische pathophysiologische Bedeutung des Ammoniaks übersichtlich darzustellen.

Die toxische Wirkung des Ammoniaks scheint demnach in seiner Behinderung des Trikarbonsäurezyklus zu liegen. Bei der metabolischen Ammoniakintoxikation kommt es, bedingt durch die vermehrte endergonische Bildung von Harnstoff, zu einem Mangel an Adenosintriphosphat (ATP). (Siehe dazu Abb. 1). Der ATP-Mangel hat durch die Behinderung der Resynthese des Acetylcholins auf die Nervenerregung einen entscheidenden Einfluß. Die Rolle des Acetylcholins und der Cholinesterase in der Theorie von NACHMANSON (84) wird aus Abb. 2 ersichtlich. Bei Ratten ließ sich im ammoniakinduzierten Koma eine starke Verminderung von ATP und Phosphokreatinin nachweisen. (Siehe dazu Abb. 3 und 4). Der ATP-Mangel macht es den Speichergranula des postganglionären sympathischen Neurons unmöglich, Noradrenalin zu speichern. Die Zusammenhänge über den Noradrenalinmetabolismus erhellen sich aus Abb. 5. Die Katecholamin freisetzende Wirkung von Ammoniak ließ sich durch seine positiv inotrope und chronotrope Wirkung am isolierten Kaninchenatrium, seine hypertonisierende Wirkung am Aortensegment, seine biphasisch hypertonisierende und entspannende Wirkung am isolierten Ileum und die Erzeugung permanenter Hypertension nach

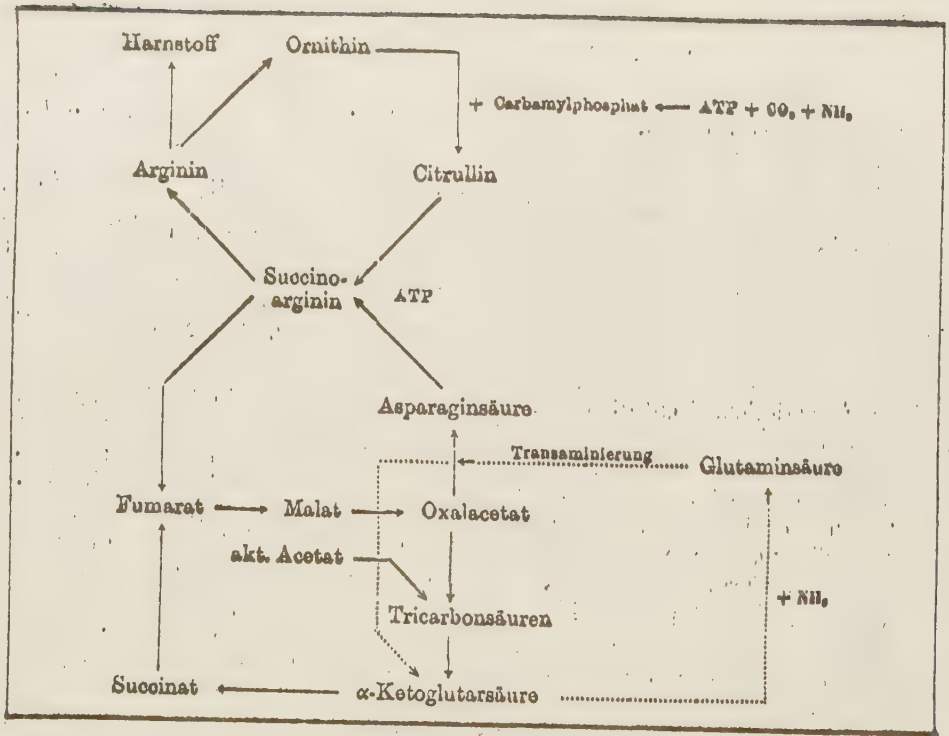


Abb. 1 (nach 62). Die Verbindung von Ornithin- und Zitronensäurezyklus

intravenöser Injektion am Kaninchen durch GUERITAUD et al. (43) beweisen. Der physiologisch wirksame Entspeicherungsmechanismus konnte dadurch bewiesen werden, daß sich sowohl durch Gabe von Tyrosin als auch von Katecholaminen abgeschlaffte Reaktionen wieder beleben ließen. Es konnte also keine Störung der Noradrenalinsynthese oder der Noradrenalineinlagerung in die Zellgranula vorliegen. Durch Reserpingabe, das Noradrenalin bereits innerhalb des Axoplasmas dem Abbau durch die Monoaminooxidase (MAO) aussetzt, wurden die Versuchstiere katecholaminentladen. (Siehe dazu die Versuche in Abb. 6 und 7).

Durch die bei cardiopulmonalen Erkrankungen teils durch Leberrückstau und teils durch mangelnde Sauerstoffversorgung erfolgende Behinderung der Ammoniakentgiftung kommt es zu einer metabolischen Ammoniakintoxikation, die sehr wohl Mitursache des Lungenödems sein kann. Nach den Versuchsergebnissen von MASELLI-CAMPAGNA et al. (70) sind diese Schlußfolgerungen berechtigt. Durch Gabe von betarezeptorblockierenden Pharmaka wie Butidrin in einer Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal und von Propranolon in einer Dosis von 4 mg/kg i.p. konnte bei Ratten das zum Tode führende Lungenödem bei letaler Ammoniakintoxikation zum größten Teil verhindert werden. Nicht beeinflußt waren dabei die auftretenden Konvulsionen. Siehe dazu Tab. I und II.

Am Gehirn verursacht die metabolische Ammoniakintoxikation bei kurzzeitiger Einwirkung Durchgangssyndrome (reversible Enzephalopathien)verschiedenen Schweregrades.

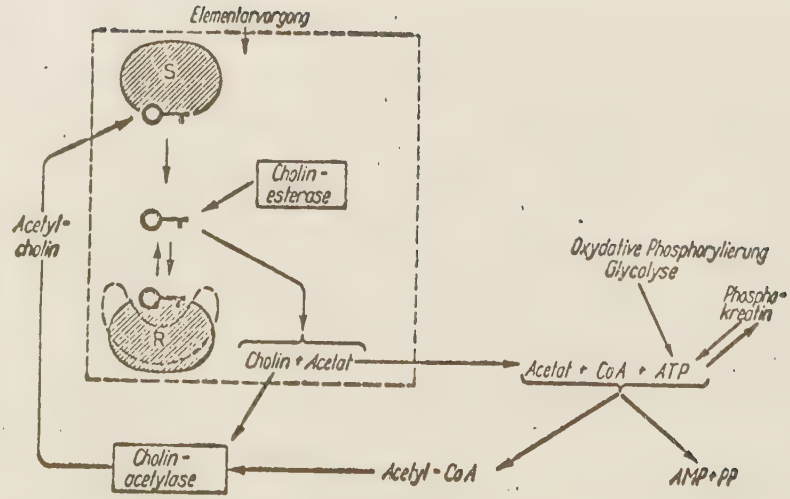


Abb 2 (nach 84). Legende Seite 5.

Abb. 2 (nach 84). Die Rolle des Acetylcholins und der Cholinesterase bei der Nervenerregung.
Das Acetylcholin (Schlüssel) ist im Ruhezustand an das Speicherprotein gebunden (S). Bei der Erregung wird es freigesetzt und geht auf das Rezeptorprotein (R) über, mit dem es in reversiblem Gleichgewicht steht. Diese Bindung des Acetylcholins ans Rezeptorprotein (gestrichelt gezeichnet), bewirkt die Erhöhung der Ionenpermeabilität der Membran. Das freie Acetylcholin wird schnell durch die Cholinesterase hydrolisiert. Die Repolarisation wird durch die Abnahme des rezeptorgebundenen Acetylcholins durch das Gleichgewicht bewirkt, mit dem dieses mit dem ans Speicherprotein gebundenen steht. Diese Vorgänge sind innerhalb des gestrichelten Kästchens eingezeichnet. Außerdem finden sich Angaben über die Resynthetisierung der Spaltstücke über die Cholinazetylase.

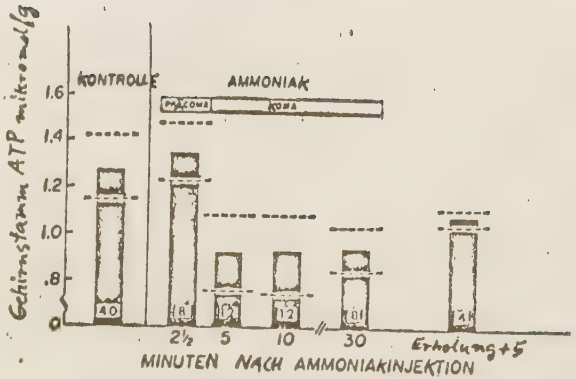


Abb. 3 (nach 107). Die Wirkung von Ammoniakintoxikation auf die ATP-Konzentration von Cortex und Hirnstamm. Gestrichelt die Standardabweichungen; Anzahl der Experimente in die Kolumnen geschrieben, wobei die Mittelwerte wiedergegeben wurden.

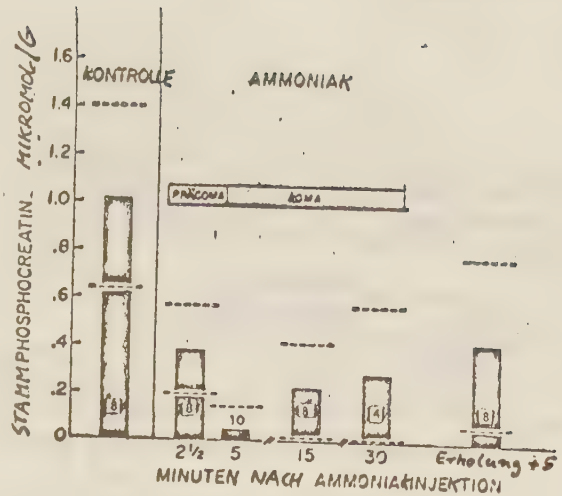


Abb. 4 (nach 107). Einfluß der Ammoniakintoxikation auf die Phosphokreatininkonzentration von Cortex und Stamm. Die Kolumnen geben Mittelwerte wieder, gestrichelt die Standardabweichungen, Anzahl der Experimente in den Kolumnen eingetragen.

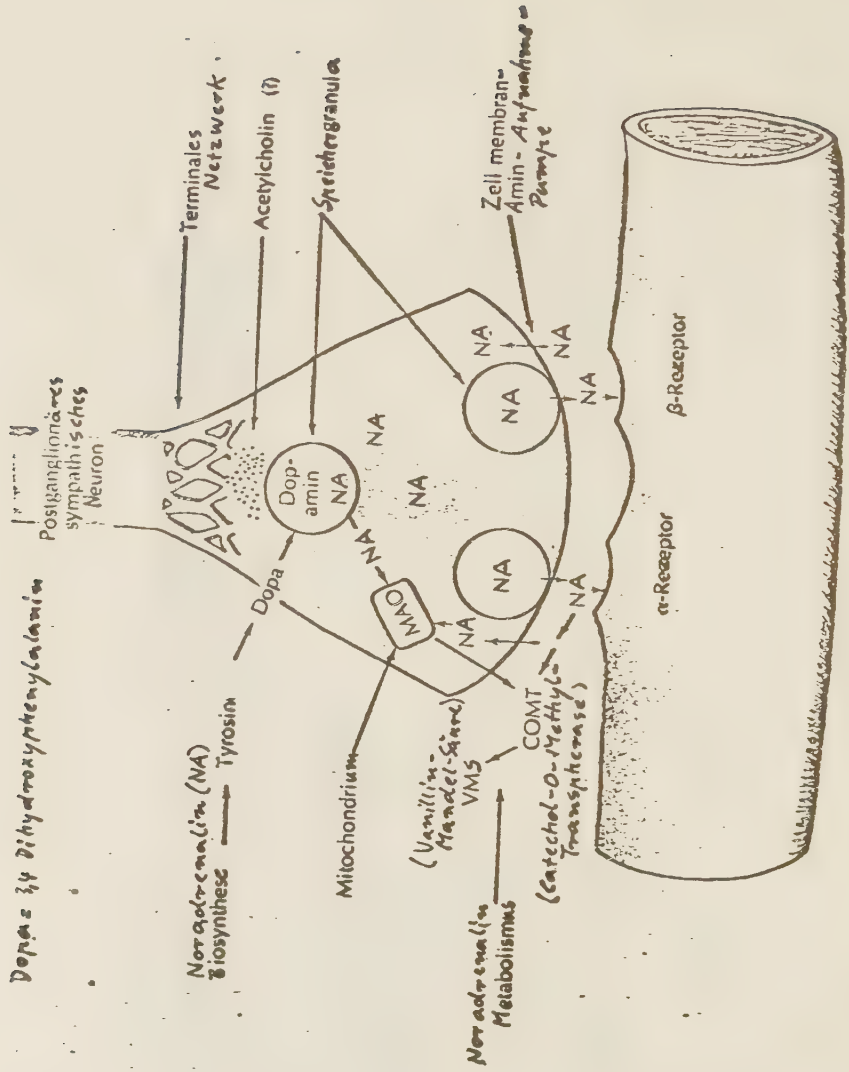


Abb. 5 (nach 1). Der Noradrenalin metabolismus im postganglionären sympathischen Neuron.

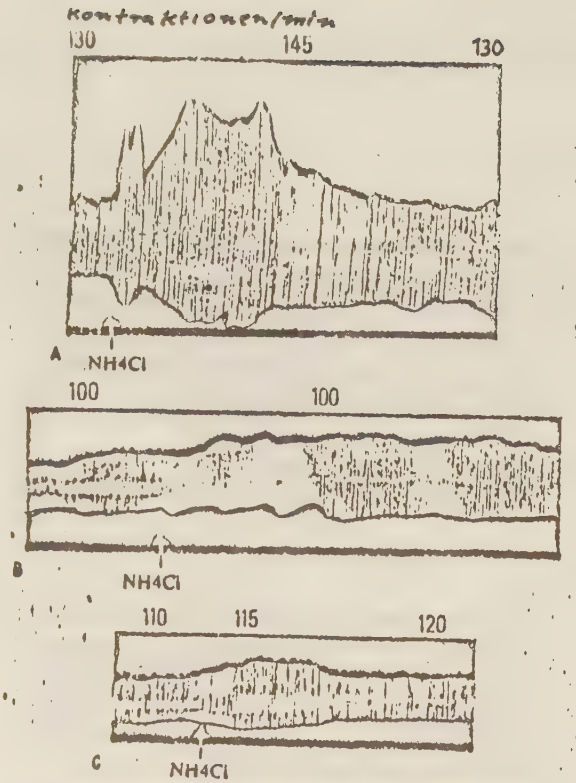


Abb. 6 (nach 43). A Normale Reaktion des Kaninchenatriums bei Applikation von NH_4Cl 18 Stunden nach Reserpingabe. B Verschwinden bei zweiter Applikation. C Teilweise Restaurierung der Wirkung nach vorheriger Zugabe von Adrenalin zum Präparat, das jedoch vor dem Versuch wieder mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen wurde.

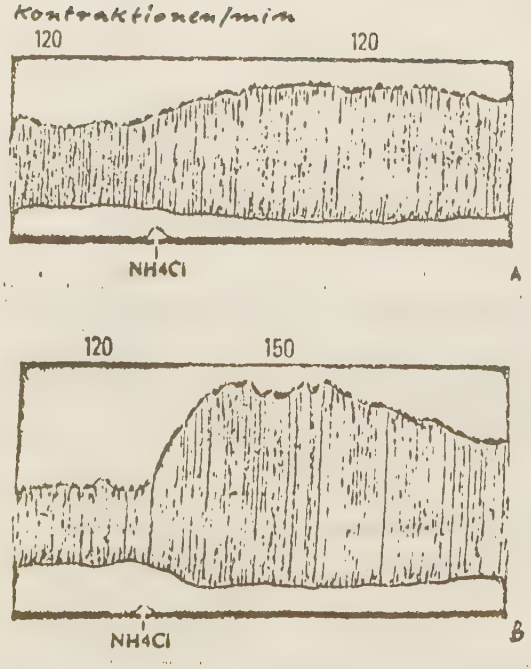


Abb. 7 (nach 43).
A Ausbleiben der Reaktion des Kaninchenatriums auf NH_4Cl 48 Stunden nach Reserpingabe.
B Wiederherstellung dieser Antwort nach Zugabe von 20 mg L-Tyrosin, 10 mg Folsäure und 15 mikrog Vit. B_{12}.

Gruppe	Anzahl Tiere	Butidrin 12mg/kg	Gestorben	NH_4Cl 6-%-ig 5ml/kg	Gestorben	Überlebende
Kontrolle	12	0	0	12	12 (100%)	0
Versuche	29	29	2 (7%)	27	10 (37%)	17 (63%)

Tab. I (nach 70). Schutz von Ratten gegen Ammoniakvergiftung durch den beta-Rezeptorblocker Butidrin.
*Die Prozentzahlen in Klammer beziehen sich auf die überlebenden 27 Tiere, denen Butidrin gegeben wurde.

Gruppe	Anzahl Tiere	Proprano-lol 4mg/kg	Gestorben	NH_4Cl 6-%ig 5ml/kg	Gestorben	Überlebende
Kontrolle	12	0	0	12	12 (100%)	0
Versuche	56	56	2 (4%)	54	6 (12%)	48 (88%)

Tab. II (nach 70). Schutz von Ratten gegen Ammoniakvergiftung durch Propanolol.
*Die in Klammern stehenden Prozentzahlen beziehen sich auf die Tiere, die Propranolol erhielten und dies überlebten.

Schwere und schwerste Durchgangssyndrome werden durch Ammoniakintoxikation im hepatischen Präkoma und Koma verursacht. Der Zusammenhang zwischen metabolischer Ammoniakintoxikation und der Symptomatik im Durchgangssyndrom ließ sich nicht nur durch klinische Verlaufsschilderungen mit Blutammoniakmessungen bei Hepatopathien, cardiopulmonalen Erkrankungen und Nierenkrankheiten zeigen, sondern auch durch Ammoniakinfusionsversuche an gesunden Versuchspersonen nachweisen. Hier konnte ein der klinischen Symptomatik des hepatischen Präkomas entsprechendes Durchgangssyndrom erzeugt werden. Siehe Abb. 8. Bei chronischer Ammoniakintoxikation kommt es zu Astrozytenvermehrung und Hirndestruktion mit irreversibler, organisch bedingter Enzephalopathie ähnlich den in den folgenden Kapiteln über Enzymdefekte im Harnstoffzyklus geschilderten Veränderungen.

Bei der Interpretation von Ammoniakwerten sind am besten arterielle und venöse Werte gleichzeitig zu bestimmen sowie Verlaufsbestimmungen zu machen und Ammoniakbelastungstests durchzuführen. Hierbei sind auch die durch Tierversuche gewonnenen Erkenntnisse über die akute metabolische Ammoniakintoxikation durch Injektion zu berücksichtigen. In diesem Fall kommt es zunächst zu einer sehr schnellen Einlagerung des Ammoniaks in die Gewebedepots im Gehirn und vor allem der Muskulatur, was sich in einer starken arteriovenösen Differenz äußert. Durch Isotopmarkierung wurde bewiesen, daß es sehr schnell zu einer vorläufigen Entgiftung durch Bildung von Glutamin nach wenigen Minuten kommt. Danach setzt die über Stunden

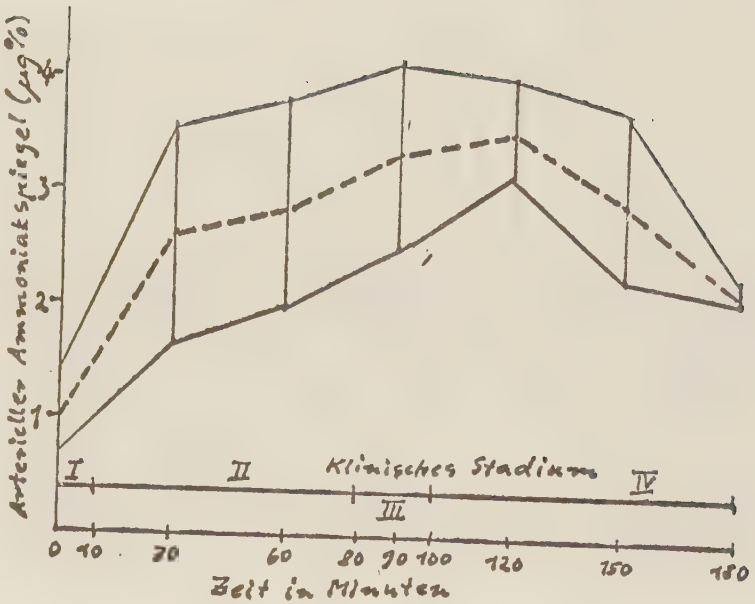


Abb. 8 (nach 26). Legende dazu S. 14.

Abb. 8 (nach 26). Mittelwert (gestrichelt) und Grenzbereich arterieller Ammoniakkonzentrationen während einer 3-Stunden-Infusion von Ammoniumazetat (0,75 mÄquivalent/kg/h). 5 Ammoniakbestimmungen und 12 Verhaltensbeobachtungen liegen zugrunde.
Einteilung des Verhaltens in 4 klinische Stadien:
I Schwindel, Sehstörung, Verständnisschwierigkeit
II verbal aktiv, mehr wach, anschlußbedürftig
III allgemein unangenehmes Gefühl (schwindlig, nervös)
IV langsame Sprache, weniger wach, ungesellig, Tremor

dauernde Entgiftung des Ammoniaks zu Harnstoff ein. Bei der mehr chronischen metabolischen Ammoniakvergiftung bei cardiopulmonalen Erkrankungen und vor allem der Leberzirrhose sind diese ersten zwei Puffermechanismen ausgelastet, sodaß es bei einer Ammoniakbelastung zu einer sehr starken Steigerung des Blutammmoniakwertes mit nur langsamem Abfall und nur geringer arteriovenöser Differenz kommt. Die geringe arteriovenöse Differenz kann bei starker Dekompensation der Entgiftungsvorgänge bereits im Ruhezustand vorhanden sein. Zu bedenken ist auch die außerordentliche Bedeutung des allgemeinen und klinischen Zustands. Insbesondere Anoxämie bei niedrigem Hämoglobin führt zu einer stark verminderten Fähigkeit des Körpers zur Ammoniakentgiftung und damit zu einer stark unterschiedlichen Symptomatik bei mengenmäßig gleicher Ammoniakbelastung. Siehe dazu Abb. 9.

Die metabolische Bekämpfung der Ammoniakintoxikation benutzt Redoxstabilisatoren wie Askorbinsäure und Glutathion sowie Metaboliten des Harnstoffzyklus wie vor allen Dingen Arginin und Ornithin. Die Wirkung der Redoxstabilisatoren liegt wohl in einer Verhinderung der bei Ammoniakintoxikation auftretenden Verminderung der reduzierten Pyridonukleotide, die als Wasserstoffüberträger für den Kohlehydratstoffwechsel und damit den Energiestoffwechsel von Bedeutung sind. Am Rattenversuch konnte der erniedrigende Einfluß des Ammoniaks auf die Pyridonukleotide gezeigt werden. (Siehe Tab. III).

Die Schutzwirkung bei der Gabe von Metaboliten des Harnstoffzyklus beruht auf der Entgiftung des Ammoniaks zu Harnstoff durch die Ankurbelung des Harnstoffzyklus.

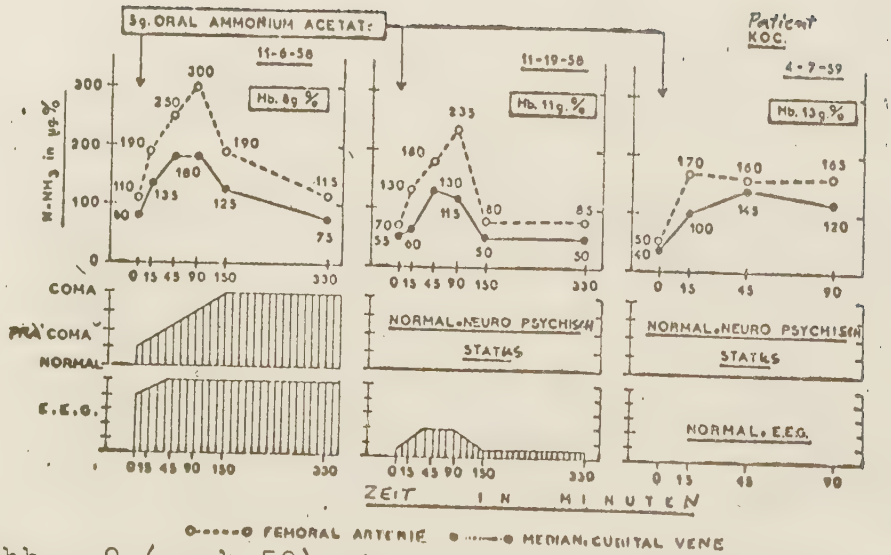


Abb. 9 (nach 59). Antwort auf wiederholten Ammoniaktoleranztest bei einem anämischen zirrhotischen Patienten.

	Behandlung mit		Standardabweichung	P
	NaCl	NH_4Cl		
NAD	340	408	45.8	
NADP	56.4	57.8	9.5	
Total oxydiert	396.4	465.8	54.3	
NADH	164.9	129.4	7.9	<0,01
NADPH	190.4	143.0	11.0	<0,01
Total reduziert	355.3	272.4	18.9	<0,005
NAD/NADH	2.1	3.3	0.45	
NADP/NADPH	0.30	0.43	0.07	

Nukleotidwerte in Mikromol/ Gramm Leber.
P kleiner als z.B. o,o5 bedeutet, daß die berechnete Wahrscheinlichkeit der Ungültigkeit der Aussage kleiner als 5 % ist.

Tab. III (nach 12). Pyridonukleotide in der Rattenleber nach intraperitonealer Infusion mit Ammoniumchlorid. Nukleotidwerte wie in Tab. VIII. 8 Tiere jeweils wurden behandelt mit einer Infusion von NH_4Cl (2,5 molar, ph 7,0) oder NaCl (0,15 molar) 0,75 ml/Stunde für 3 Stunden. Standardabweichung SA für NH_4Cl.

Tab. IV zeigt die unterschiedliche Schutzwirkung verschiedener Stoffe bei Ratten, die eine letale Ammoniakdosis erhalten hatten. Elegant ließ sich die Schutzwirkung durch Harnstoffbildung dadurch beweisen, daß sie bei Kücken, also Vögeln, die nur Harnsäure bilden können, nicht auftrat, (siehe Tab. V). Auch in der Klinik ließen sich diese Erkenntnisse therapeutisch verwenden, wie die Beispiele in Tab. VI und den Abb. 10 und 11 bei Leberzirrhose exemplarisch zeigen mögen.

Eine wichtige Methode der Bekämpfung der metabolischen Ammoniakintoxikation ist die starke Erniedrigung der Proteinaufnahme mit der Nahrung, da es bei Ammoniakintoxikation wegen der mangelhaften Harnstoffbildung oder -ausscheidung nur zu einem äußerst geringen Stickstoffverlust kommt. Kurzfristig günstig wirkt auch eine orale Neomyzingabe zur Bekämpfung der Darmbakterien und Verhinderung der enzymatischen Spaltung des Harnstoffs im Darm durch die Bakterienurease. Gut wirkt auch die sauere Dialyse im Darm, teils durch Einnahme von großen Kolonien von Lactobacillus bifidus, die ein saueres Milieu schaffen, oder von saueren Klistieren mit Peritonealdialyseflüssigkeiten. Wegen seiner unterschiedlichen Membrandurchdringungsmöglichkeit, die bei Ammoniumionen geringer als beim undissoziierten NH_3 ist, sammelt sich der Ammoniak stärker auf der saueren Seite eines durch eine semipermeable Membran getrennten Systems an, wie Abb. 12 zeigt.

Wegen der außergewöhnlichen Vielzahl der methodischen Fehlerquellen und der Möglichkeit fehlerhafter Handhabung durch unterschiedliches Laboratoriumspersonal

Injizierte Substanzen	Anzahl der Ratten	Zeit in Minuten für Konvulsionen	Zeit in Minuten für Tod	% der überlebenden Ratten
L-arginin	20	—	—	100%
L-citrullin	20	—	—	100%
L-ornithin	20	—	34′	90%
L-arginin methyl ester	20	10′	28′	90%
L-ascorbinsäure	20	13′	20′	60%
L-canavanin	20	12′	13′	55%
L-homoarginin	20	11′	27′	40%
Oxalessigsäure	20	6′	17′	30%
Reduziertes Glutathion	20	17′	23′	30%
Acetyl-L-arginin	20	22′	26′	20%
L-methionin	10	7′	12′	10%
Arginin ethyl ester	10	7′	9′	0%

Tab. IV (nach 100). Der Einfluß verschiedener Substanzen auf die Giftwirkung des Ammoniaks. 6 mmol /kg dieser Substanzen wurden 30 min vor einer Injektion einer letalen Ammoniumsulfatdosis ($LD_{99,9}$) intraperitoneal gegeben, beim L-Arginin-Methyl-Ester nur 3 mmol/kg.

ist die Angabe eines Normalwertes für Blutammoniak problematisch. Es bleibt nichts anderes übrig, als den Normalwert von Laboratorium zu Laboratorium neu festzulegen. Die seit Beginn des Jahrhunderts entwickelten und immer wieder leicht modifizierten Verfahren der Ammoniumbestimmung gehen davon aus, daß vor der eigentlichen Ammoniumbestimmung eine quantitative Isolierung des Ammoniaks erfolgt oder aber eine direkte Bestimmung an Blut- und Gewebsextrakten nach Enteiweißung geschieht. Bei diesen kurz "kolorimetrisch" genannten Verfahren erreicht man höhere Werte als bei der enzymatischen Methode mit Hilfe der Glutamatdehydrogenase oder im Ionenaustauschverfahren. Dies wird aus Tab. VII deutlich. Da der Stoffwechsel beim Kinde kein anderer als beim Erwachsenen ist, so ist es klar, daß die Ergebnisse bezüglich des Ammoniakmetabolismus beim Erwachsenen voll auf das Kind übertragbar sind. Die Bestimmung der Ammoniakwerte beim gesunden Kind durch MICHALOWICZ-WOJCZYŃSKA (75) bestätigen, daß beim Kinde unabhängig vom Alter Ammoniakblutspiegel wie beim Erwachsenen vorliegen. (Siehe Abb. 13). Bei der Interpretation von leichten metabolischen Ammoniakintoxikationen ist nicht der Einzelwert sondern die arteriovenöse Differenz, die Ammoniakbelastung und die Verlaufsmessung nach metabolischer Therapie ausschlaggebend. Blutwerte über 100 µg% NH_3-N sind mit Sicherheit pathologisch. Bei den kolorimetrischen Methoden kann im allgemeinen als Normalwert 80 µg% angenommen werden. Bei den genaueren enzymatischen und Ionenaustausch-Methoden liegt der Normalwert oft sehr viel niedriger. Dies geht sehr deutlich aus Tab. VIII hervor, die gleichzeitig auch die Bedeutung statistischer Ammoniakbestimmungen bei verschiedenen Krankheiten mit nur geringfügiger Ammoniakerhöhung zeigt.

Injizierte Substanzen	Anzahl der Tiere	Zeit in Minuten bis zu Konvulsionen	bis zum Tod	% der überlebenden Kücken
L-Arginin	20	4'	5'	0%
L-Citrullin	20	5'	8'	0%
L-Ornithin	20	4'	7'	0%

Tab. V (nach 100). Effekt verschiedener injizierter Komponenten auf die Ammoniumtoxizität bei Kücken. 9 und 18 mmol dieser Substanzen wurden intraperitoneal 30 Minuten vor einer letalen Ammoniumsulfatdosis (i.p. 15,8 mmol NH_4-N/kg) gegeben.

Zeit in Stunden	Wert vor Vit. C Gabe	1/2	1	2	3	7	Max. Erniedrigung der Ammoniämie in %
Patienten							
Dekompensierte, hypertrophische Zirrhosen							
Erb. E.	1,18		0,62				47,5
Bor. F.	0,92		0,72	0,81			22
Met. R.	1,30		1,22	0,86			34
Ott. L.	1,56		1,24	1,26			20,5
Pic. J.	1,14	0,98	0,82	0,80			30
Wal. M. ...	0,76		0,66	0,54	0,48	0,60	37
Bie. M.	1,02		0,78	0,68	0,90		33,5
Mal. M.	0,78		0,60	0,40	0,76		48,5
Wad. V. ...	1,82		1,50	1,52	1,14		37
Seh. E.	0,94		0,60				36
Rus. B.	1,28		0,84	0,66	0,32	1,12	75
Ali. H.	1,14		0,96	0,94	0,90		21
Atrophierte, dekompensierte Zirrhosen							
Bit. G.	2,60		1,58				39
Schl. F.	1,02		0,92	0,78			30
Bet. E.	1,62		1,46	1,38	1,48		15
Hau. Ch.	1,66		1,60	1,60	1,86		4

Tab. VI (nach 130). Einfluß der Askorbinsäure auf den venösen Ammoniakspiegel des Zirrhotikers. Ammoniämie in mg%. vor und nach 1g Askorbinsäure intravenös.

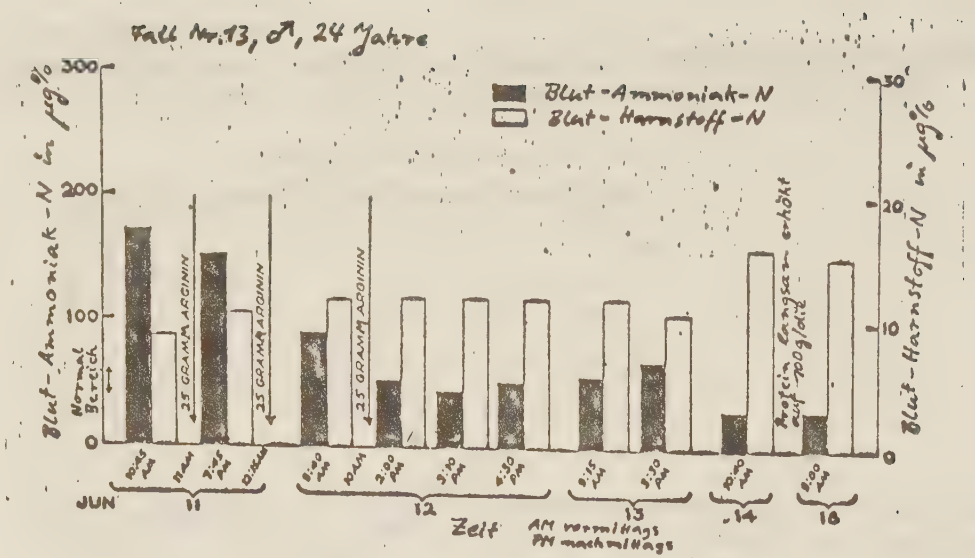


Abb. 10 (nach 84). Der Effekt einer intravenösen Gabe von Arginin auf den Ammoniak- und Harnstoffstickstoffgehalt eines Patienten mit homologem Serumikterus und akuter gelber Atrophie.

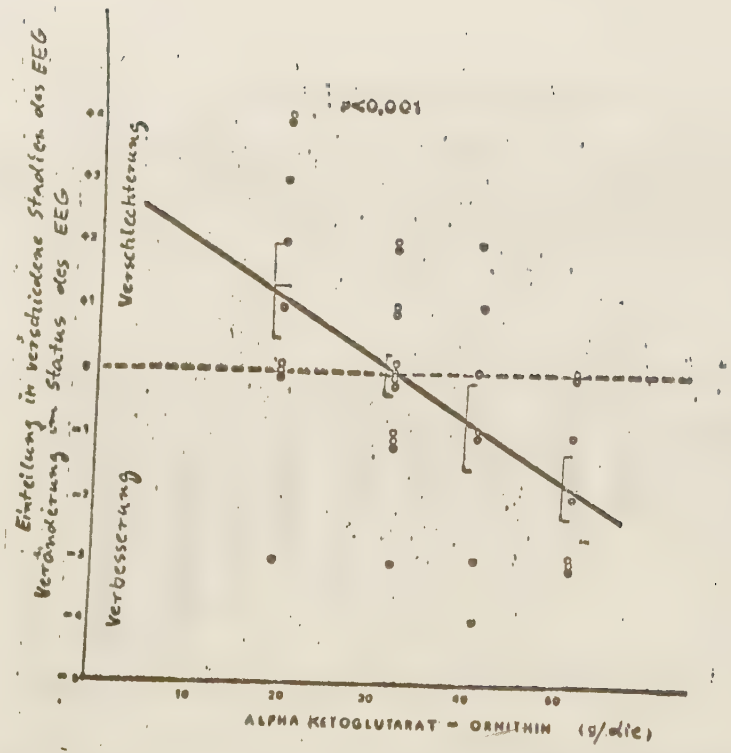


Abb. 11 (nach 88). Die Variation des EEGs als Funktion der täglichen Gabe von alpha-keto-Glutarat und Ornithin.

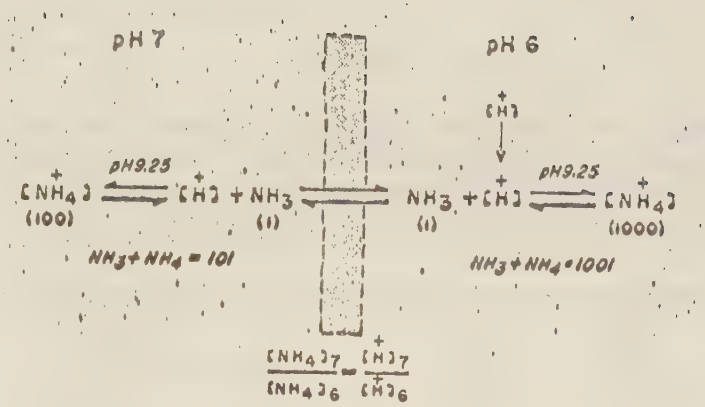


Abb. 12 (nach 93). Die unterschiedliche Dissoziation von Ammoniak in einem durch eine semipermeable Membran (Zellmembranmodell) getrennten System unterschiedlicher ph-Stärke auf beiden Seiten der Membran.
Bei gleicher Ammoniakkonzentration auf beiden Seiten, erfolgt eine Erhöhung der NH_4^+-Konzentration in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration.
ph 9,25 ist der pk für das NH_3/NH_4^+-System.

Patienten	Ammoniakkonzentration im Blut (Mol/ml) · 10^{-3}		
	Direkte colorimetrische Methode	Adsorptions-methode	Enzymatische Methode
Kno., D.	9,4	5,4	2,2
Fis., W.	11,8	5,0	8,5
Bro., L.	10,4	2,9	5,0
Hec., M.	9,2	4,7	4,7
Eck., F.	8,4	4,2	3,8
Schu., M.	4,4	1,5	3,4
Hoc., J.	14,3	3,7	5,6
Schi., A.	4,6	1,1	3,7
Rei., H.	7,4	2,5	3,6
Suh., B.	5,9	3,0	3,2

Tab. VII (nach 38). Ammoniakkonzentration im Blut bei 10 Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion. Die Werte der ersten Kolumne sind Mittelwerte aus 4 Bestimmungen, die der beiden anderen Kolumnen aus 2.

Gruppe Diagnose	Anzahl der Untersuchten	Venöser Plasma-NH_3-N in µg% Mittelwert u. Standardabweich	Verteilung der Fälle bezüglich des NH_3-N-Spiegels µg%		
			bis zu 25	26–40	über 40
I. Gesunde Kontrollen	12	15.3 ± 1.6	11	1	0
II. Cor pulmonale, Rechtsherzversagen, Enzephalopathie	21	50.3 ± 3.0	0	5	16
III. Cor pulmonale, Rechtsherzversagen	9	34.6 ± 2.1	1	7	1
IV. Cor pulmonale,	7	22.1 ± 1.2	5	2	0

Tab. VIII (nach 118). Fortsetzung S. 28.

Fortsetzung von Tab. VIII von S. 27.

V. Pneumonie	12	20.1 ± 2.7	8	4	0	
VI. Bronchitis, Bronchiectasie	13	23.5 ± 1.6	8	5	0	
VII. Leberzirrhose mit deutlichem Parenchymschaden	21	47.3 ± 7.1	6	5	0	
VIII. Stauungsleber	8	26.5 ± 3.3	4	3	1	Ionenaustauschmethode

Tab. VIII (nach 118). Der erhöhte Mittelwert der venösen Blutammoniakkonzentration bei Patienten mit unterschiedlichen cardio-pulmonalen und Leberkrankheiten im Vergleich zum mittleren Wert bei gesunden Personen.

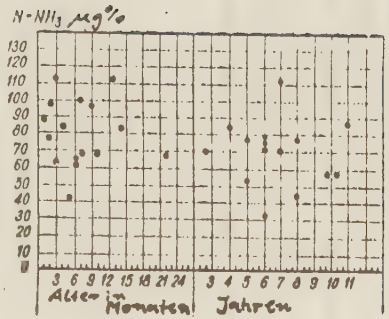


Abb. 13 (nach 75). Ammoniakspiegel bei gesunden Kindern.

II. Kapitel

Der Ammoniak bei Leberkrankheiten.

Da der Leber eine entscheidende Bedeutung bei der Entgiftung des Ammoniaks in Harnstoff zukommt, so wirken sich Leberkrankheiten verschiedenster Genese und Funktionsstörungen der Leber auch beim Kinde in Form von Ammoniakblutspiegelerhöhung als Zeichen metabolischer Ammoniakintoxikation aus. Bei chronischer Einwirkung führt diese metabolische Ammoniakintoxikation ziemlich rasch zur progressiven Strukturdegeneration des Gehirns. Beispiele hierfür finden sich in den Kapiteln über Fälle mit Harnstoffzyklusenzymdefekten. Akut führt die Ammoniakvergiftung über alle verschiedenen Übergänge des Durchgangssyndroms bis zum schwersten Durchgangssyndrom im Koma hepaticum.

COLOMBO et al. (14) beschreiben ein Mädchen, das im Alter von 1,5 Jahren Anfälle von rezidivierendem Stupor mit tiefer Bewußtlosigkeit bekam. Diese komatösen Zustände konnten durch proteinarme Kost verbessert werden. Durch Leberbiopsie wurde die Diagnose subakute, anikterische Hepatitis gesichert. Im Alter von 4 Jahren kam es zum Tod durch eine postnekrotische Zirrhose. Der klinische Verlauf bei dem Mädchen zeigt sehr deutlich den Zusammenhang zwischen der Schwere des Durchgangssyndroms, dem Bewußtseinszustand und dem Blutammoniakspiegel als Zeichen metabolischer Ammoniakintoxikation. Dies ist in Abb. 14 wiedergegeben. Das Mädchen war zu Beginn der Kurvenaufzeichnung 2 Jahre alt. Der Normbereich der Bandbreite der Ammoniakblutspiegel ist mit 0-150 μg% NH_3-N äußerst weit angegeben. Die kleine Patientin lag jedoch mit ihren Blutammoniakwerten auch zwischen den Komaanfällen noch deutlich über diesen hohen Grenzwerten. Dies erklärt auch die psychischen Störungen bei diesem Kinde. Der Blutammoniakspiegel lag also deutlich so hoch, daß sich das Kind

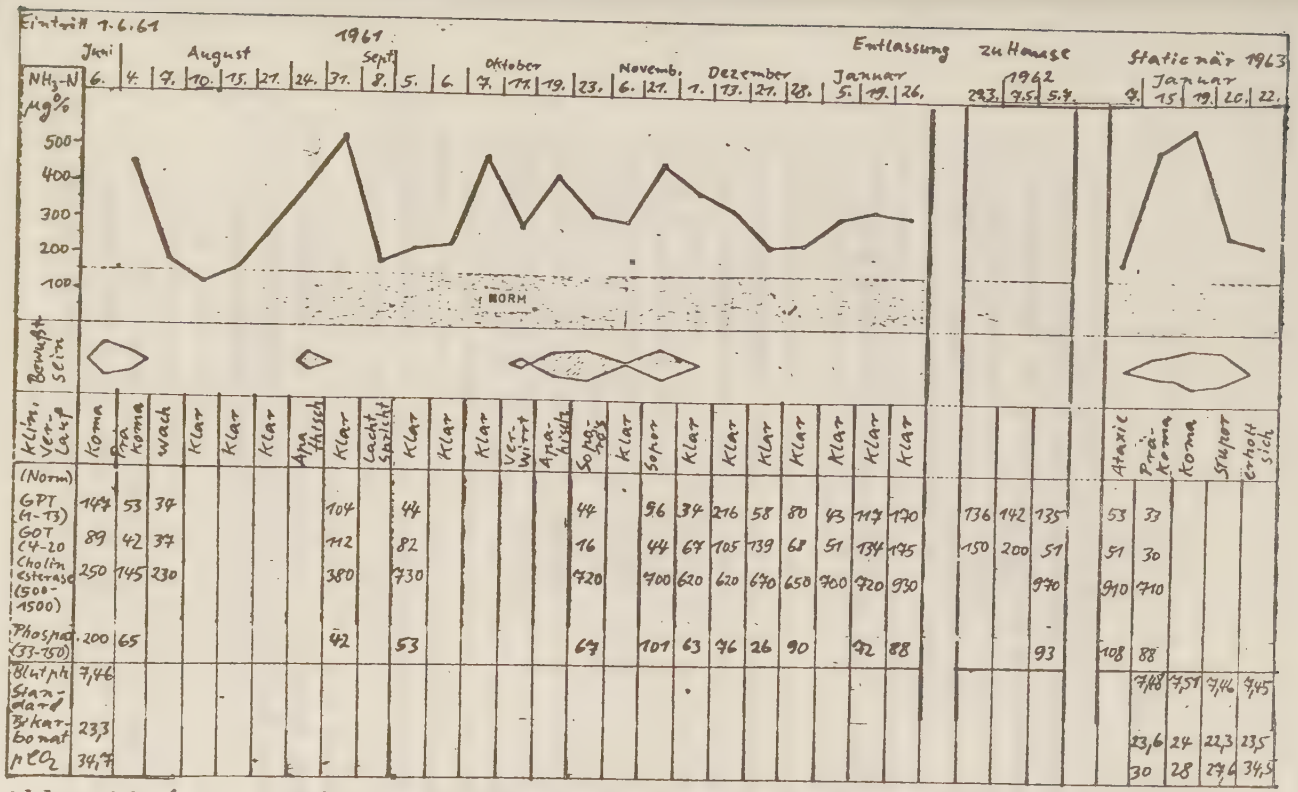


Abb. 14 (nach 14). Beziehung zwischen Blutammoniak, Leberfunktion und klinischem Bild bei posthepatitischer Leberzirrhose.

in einem leichten bis mittleren Durchgangssyndrom wegen der metabolischen Ammoniakintoxikation befand. Im Alter von 6 Monaten mußte das Mädchen bis zu 20-mal täglich erbrechen. Mit 1,5 Jahren fielen dann auch die psychischen Störungen auf. Das Mädchen lallte Worte und Laute ohne sinnvollen Zusammenhang und führte gleichzeitig stereotype Bewegungen der Arme und Beine auf. Dieses Bild verschlechterte sich manchmal bis zum Auftreten eines Komas, das nie mit Fieber einher ging. Es kam nicht zu Krämpfen. Das Koma dauerte etwa 12-24 Stunden und ging dann von selbst zurück. Die Bewußtseinsstörungen gingen manchmal so stark zurück, daß das Kind dann einen fröhlichen und munteren Eindruck machte. Das Bewußtsein war am späten Morgen und am frühen Nachmittag stärker getrübt. Während eines Komaanfalls wurde das Babinski-Zeichen positiv und es bestand eine sehr starke Hypertonie der Muskulatur. Ein EEG zeigte schwere Veränderungen mit Abflachung der Kurven in sämtlichen Ableitungen und Auftreten von theta- und delta-Wellen. Foci traten nicht auf. Die Leber war leicht vergrößert. Im Koma kam es zu einer ganz leichten Erhöhung der Werte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), wie Tabelle IX zeigt. Die Bromsulfaleinretention war nach 45 Minuten mit 27% pathologisch. Das Mädchen verblieb in dem in Tab. IX beschriebenem Koma 48 Stunden im schwersten Durchgangssyndrom und erholte sich danach nur langsam. Tage später konnte es immer noch nur schwankend am Bettrand sitzen. Es bestand Intentionstremor und eine Muskelhypotonie. Bei einer Leberbiopsie durch Laparotomie bot die Leber einen normalen, unauffälligen Aspekt mit blasser Oberfläche und normaler Konsistenz. Histologisch zeigte

	Norm	Eintritt 1. 6.	Coma 4. 6.
Na (mÄq/1000 ml)	138–152	153	150
K (mÄq/1000 ml)	3,6–5,2	4,7	4,0
Cl (mÄq/1000 ml)	98–109	115	107
HCO_3 (mÄq/1000 ml)	21–25	18,9	23,3
Ca (mg/100 ml)	9–11	10,8	10,7
P (mg/100 ml)	4–5	5,4	
Glukose (mg/100 ml)	58–90	70	96
pCO_2 (art.) (mm Hg)			34,7
pH (art.)			7,46
O_2-Sättigung (%)			100
Bilirubin (mg/100 ml)	0–1	0,1	0,1
BSP (% Retention, 45 min)			27%
Eiweiß (g/100 ml)	7,1–8,1	5,7	6,4
Albumin	50–67	57	51
α_1-Globulin	1,7–5,3	6	7
α_2-Globulin	4,7–11,3	13	10
β-Globulin	8,8–13,6	10	10
γ-Globulin	14–22,4	14	22
Cholinesterase (μM/min/1000 ml)	500–1500		300
GOT (μM/min/1000 ml)	4–20		28
GPT (μM/min/1000 ml)	4–16		40
Urea-N (mg/100 ml)	12–25	14	10
NH_3-N (μg/100 ml)	< 150		

Tab. IX (nach 14). Blutwerte bei der Krankenhausaufnahme und im Koma bei einem Kind. Näheres siehe Text.

sich erhaltener Läppchenaufbau mit kleinen herdförmigen Degenerationen, die verschieden stark bis zur Nekrose gingen. Um die nekrotischen Leberzellen herum fanden sich Anhäufungen entzündlicher Infiltrate als Zeichen einer intralobulären, mesenchymalen Reaktion. Das Bild wurde als mit der Diagnose Virushepatitis vereinbar angesehen. Ob diese Diagnose jedoch die ätiologische Ursache der metabolischen Ammoniakintoxikationen ist, wie die Autoren der Krankengeschichte der Patientin annehmen, muß bezweifelt werden. Die Bestimmung der Harnstoffzyklusenzyme der Patientin ergibt nämlich stark erniedrigte Werte der Ornithintranscarbamylase. (Siehe dazu Tab. X). Ihr Wert lag bei wenig mehr als einem Drittel des unteren Normalbereichs bei neun Kontrollen. Für einen Enzymdefekt im Harnstoffzyklus auf genetischer Grundlage spricht auch die Familienanamnese des Vaters. Von 14 Geschwistern starben neun im Säuglinsalter infolge unbekannter Gründe.

Es ist also durchaus möglich, daß das Mädchen sowohl an einem Enzymdefekt der Ornithin-Transcarbamylase als auch an Virushepatitis litt. Bei einer Proteinzufuhr von 50 g/die kam es zu einer Verschlechterung, die bei proteinarmer Diät von 25 g/die wieder zurückging. Bei erhöhter Zufuhr von Protein kam es zu einem Ansteigen des Blutammoniaks von 280 auf 430 µg% NH_3-N bei einer einmaligen Messung. Die mangelnde Fähigkeit der Entgiftung zugeführten Stickstoffs zeigt sich auch bei den Ammoniakbelastungsproben, die in Tab. XI zu sehen sind. Glutamininfusionen vermochten den Blutspiegel nicht zu senken, wie Tab. XII zeigt.

Im Alter von 3 Jahren und 4 Monaten zeigt das Kind einen reduzierten Allgemeinzustand und ist psychisch

Enzym	Patient	Normbereich (9 Kontrollen)
Carbamylphosphat-Synthetase ..	0,39	0,13-0,48
Ornithin-Carbamyl-Transferase ..	0,64	1,5-3,1
Argininosuccinat-Cleavage-Enzym	4,63	3,6-14,4
Arginase	290	321-513
Glutamatdehydrogenase	39	8,3-52

Tab. X (nach 14). Harnstoffzyklusenzyme und Glutamatdehydrogenase in der Leberbiopsie. Aktivität in mikroMol/min/g Leber. Näheres siehe Text.

NH_4Cl		Patient	Kontroll-kind
0,5 g	vor Belastung	221	130
	nach 4 Std.	284	137
1,0 g	vor Belastung	220	135
	nach 4 Std.	238	143
2,0 g	vor Belastung	250	133
	nach 4 Std.	480	172

Tab. XI (nach 14). Blutammoniak des Mädchens in µg% NH_3-N bei oraler Ammoniumchloridbelastung.

	Vor Infusion	Nach Infusion
Pat. N. C.	166	145
	270	360
Kontrollkind	145	84
Norm	< 150	

Tab. XII (nach 14). Blutammoniak des Mädchens in µg% nach Infusion von Na-Glutamat (2 %, 650 ml/12 Stunden).

unterentwickelt. Es hat Ataxie und eine Hyporeflexie. Die Leber ist glattrandig, aber mit 5 cm unter der rechten Kurvatur deutlich vergrößert. Das EEG zeigt Verlangsamung der Grundaktivität, auch in den Phasen außerhalb der komatösen Zustände als Zeichen organischer Hirnschädigung. Eine Leberbiopsie zeigt große Pseudolobuli mit feintropfiger Verfettung der Leberzellen. Die Fasern sind verdickt, aufgesplittert, vermehrt, die portalen Felder vermehrt. Die Peripherie der Pseudoläppchen ist durch kollagenes Fasergewebe aufgesplittert. In den portalen Feldern liegen viele leere Gallengänge, die zum Teil proliferiert sind.Dieses histologische Bild wurde als Zeichen eines Umbaus bei einer Leberzirrhose gedeutet. Das Mädchen starb mit 4 Jahren an zunehmender Anorexie und Apathie an ihrer Leberkrankheit. Die Therapie bestand in der Verabreichung von Neomycin, Chloromycetin, Sulfoguanizil und Prednison.

MICHALOWICZ-WOJCZYŃSKA (74) bestimmte die Ammoniakspiegel im venösen Blut von Kindern mit portaler Hypertension und 16 Kindern mit Leberkrankheit ohne portale Hypertension. Die Ammoniakbestimmung geschah nach dem Prinzip der Convayschen Mikrodiffusion. Die Ammoniakspiegel waren bei allen Patienten erhöht. Die Erhöhung war stärker bei den Kindern mit Leberkrankheit ohne portale Hypertension, wie Abb. 15 zeigt. In Tab. XIII finden sich die genaueren Werte. Die Schwankungsbreite der Ammoniakwerte ist bei portaler Hypertension größer als bei Leberkrankheit ohne portale Hypertension. In der letztgenannten Gruppe fand sich kein Patient mit dem bei gesunden Kindern

gemessenen Normalwert. Da diese statistischen Vergleiche in diesem Zusammenhang zwar beweiskräftig sind, sich am einzelnen Meßwert jedoch nicht herausinterpretieren lassen, so erhellt sich daraus die Notwendigkeit der Durchführung von Ammoniakbelastungsproben. Sie geben einen guten Aufschluß über die Ammoniakentgiftungsfähigkeit und entzerren sozusagen den sich in der methodischen Fehlerbreite des Normalwertbereichs versteckenden pathologischen Einzelwert.

Die Gruppe mit portaler Hypertension umfaßte 22 Mädchen und 20 Jungen im Alter von 1,5 bis 17 Jahren. Die Diagnose portale Hypertension wurde gestellt auf Grund kollateraler Zirkulation zwischen der Vena portae und der Vena cava inferior. Bei 50 % dieser Kinder wurde der Druck im portalen System gemessen. Bei 32 Kindern gab es Blutungen aus Ösophagusvarizen. Der Ammoniakspiegel im Blut dieser Kinder lag mit 94 ± 36 µg% NH_3-N signifikant höher als bei Kindern ohne Blutung. Deshalb wurden sie auch nicht in die Tabelle übernommen. Die Beurteilung der Lebersuffizienz basierte auf dem klinischen Bild, histologischer Untersuchung von Leberschnitten, dem Albuminspiegel, der Glutaminpyruvattransaminaseaktivität und anderen Leberfunktionsproben. Beim Ammoniaktoleranztest wurde Ammoniumchlorid in einer Dosis von 75 mg/kg Körpergewicht oral gegeben. Ein Teil der Kurven findet sich in Abb. 16 angegeben. Leider wurden keine arteriellen Blutproben genommen. Gerade die arteriovenöse Differenz ist bei der Beurteilung sehr aufschlußreich. Die Kurven zeigen jedoch nach der Ammoniak-

	Anzahl der Kinder (Bestimmungen)	N-NH_3 µg% Grenzwerte	N-NH_3 µg% Mittel	Standardabweichung
Gesunde Kinder*	31	32—112	75	±19·6
Portale Hypertension	42(99)	21—602	104	±67·5
Leberkrankheit ohne Portale Hypertension	16(22)	60—291	123	±61·7

* Polish Medical Journal, 1969, 5, 1096.

Tab. XIII (nach 74). Ammoniakspiegel bei Leberkrankheit mit und ohne portaler Hypertension.

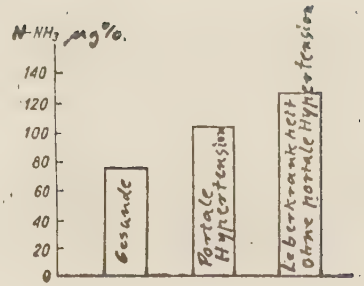


Abb. 15 (nach 74). Ammoniakspiegel im venösen Blut bei leberkranken Kindern mit und ohne portaler Hypertension.

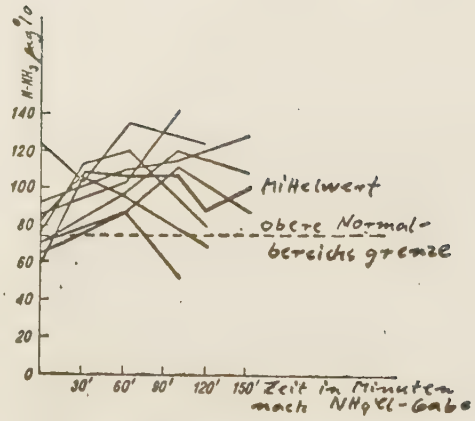


Abb. 16 (nach 74). Ammoniakkurven bei Kindern mit portaler Hypertension nach Belastung mit oral gegebenem NH_4Cl.

belastung eine Erhöhung des Ammoniakblutspiegels, der über den normalen Grenzbereich hinausgeht. Dies ist als Zeichen dafür zu werten, daß die Gewebedepots und hier insbesondere die Muskulatur durch den langsamen und behinderten Abbau des Ammoniaks in der Leber gefüllt sind. Bei relativ geringfügiger zusätzlicher Belastung, wie hier im Ammoniakbelastungstest, kommt es zu einer starken Steigerung des Ammoniakblutspiegels. Beim Gesunden könnte dies durch schnelle Füllung der Gewebedepots und Abbau zu Glutamin verhindert werden. Besonders wichtig und aufschlußreich sind diese Überlegungen natürlich bei den niedrigsten Ausgangswerten, weil damit das Pathologische in der Ammoniakentgiftung deutlich wird. Die Zeitdauer des Anstiegs und die Höhe des erreichten Ammoniakblutspiegels sowie die Geschwindigkeit des Abfalls zum Ausgangswert sind ein Maß für die verbliebene Funktionstüchtigkeit der Ammoniakentgiftung der Leber.

Bei der Aufschlüsselung der Meßergebnisse nach der Schwere der Leberkrankheit, der Lebersuffizienz und der Lokalisation der Blockade der portalen Zirkulation, wie sie die Tabellen XIV, XV und XVI zeigen, ergibt sich eine leicht verständliche Korrelation. Der Blutammoniakspiegel erhöht sich ganz beträchtlich und signifikant mit zunehmender Schwere der portalen Hypertension.

Die Ammoniakerhöhung im Blut von Patienten mit nur milden Krankheitserscheinungen der portalen Hypertension dürfte wohl am ehesten durch die Ammoniakbelastungsprobe festzustellen sein, da sich Einzelmessungen im Normalwertsbereich verstecken können. Verständlich ist wiederum die Erhöhung der Blutammoniakwerte bei Patienten mit Leberschaden gegenüber denen ohne histologisch nachweisbare

Verlauf der Krankheit	Mild	ziemlich schwer	schwer
Anzahl der Kinder (Bestimmungen)	7(14)	19(35)	11(33)
N-NH_3 µg%	86±31	101±49	121±99

Tab. XIV (nach 74). Ammoniakwerte bei leberkranken Kindern nach der Schwere des Krankheitsgrades. Näheres siehe Text.

Zeichen für Leberschaden	vorhanden	nicht vorhanden
Zahl der Kinder (Bestimm.)	19(32)	19(51)
N-NH_3 µg%	92±29	114±86

Tab. XV (nach 74). Ammoniakwerte bei leberkranken Kindern mit und ohne histologisch nachweisbare Leberzellschädigung.

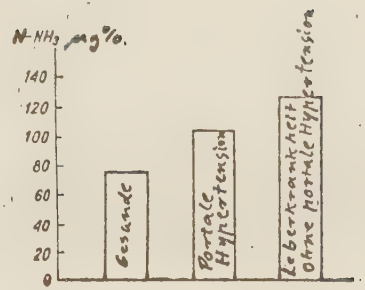


Abb. 15 (nach 74). Ammoniakspiegel im venösen Blut bei leberkranken Kindern mit und ohne portaler Hypertension.

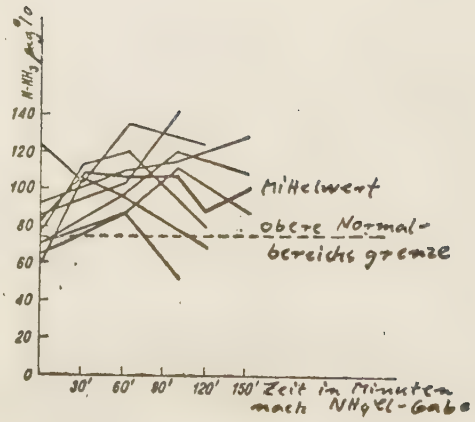


Abb. 16 (nach 74). Ammoniakkurven bei Kindern mit portaler Hypertension nach Belastung mit oral gegebenem NH_4Cl.

Ort der Blockierung	Infrahepatisch	Intrahepatisch
Zahl der Kinder (Bestimmungen)	13(30)	9(20)
$N\text{-}NH_3$ µg%	88±37	138±118

Tab. XVI (nach 74) Ammoniakspiegel bei Kindern mit portaler Hypertension bei infrahepatischer und intrahepatischer Lage des Blocks.

Leberschädigung. Das gleiche gilt für die Erhöhung der Blutammoniakwerte als Zeichen stark behinderter Ammoniakentgiftung der Leber bei intrahepatischem Block gegenüber dem infrahepatischen Block.

Von den 42 Kindern mit portaler Hypertension kam es nur bei einem Jungen zum Koma hepaticum. Sein Blutammoniakspiegel lag dabei bei 602 µg% NH_3-N. Zwei weitere Kinder hatten außerordentlich hohe Blutammoniakspiegel mit 266 respektive 329 µg% NH_3-N. Dies war möglicherweise auf die Gabe von Diuretica zurückzuführen, die die Kinder zur Aszitesbehandlung bekamen.

Die zweite Gruppe von Patienten umfaßte 16 Kinder im Alter von 2 Monaten bis 13 Jahren mit verschiedenen Leberkrankheiten. Diese Krankheiten waren Hepatitis, posthepatitischer Zustand, Zirrhose, Neoplasma der Leber, vererbter metabolischer Defekt, Vergiftung und Septikämie mit Zeichen von Leberschädigung. Leider sind die Werte im einzelnen nicht angegeben, sodaß sie nicht genauer zu interpretieren sind. Auch hier bewährt sich der Ammoniakbelastungstest, wie Abb. 17 zeigt.

Im Fall 1 mit Leberzirrhose wird eine stark verminderte Ammoniakentgiftungsleistung angezeigt, während diese im Fall 2 normal ist. Im Fall 2 handelt es sich um ein Kind in der symptomlosen Zeit der Hepatitis. Der normale Ammoniakbelastungsbefund wurde auch durch normale Leberfunktionsproben bestätigt.

Über die chirurgische Behandlung von Kindern mit portaler Hypertension berichten RICCARDIELLI et al.(98). Ein 12-jähriger Junge hatte normalen Leberstatus und vier andere Patienten waren zirrhotisch. Bei allen wurde eine

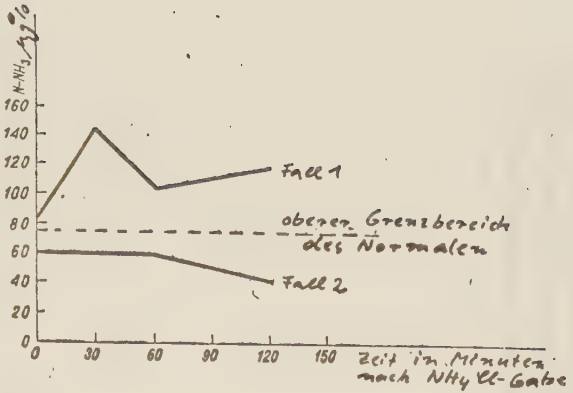


Abb. 17 (nach 74). Blutammoniak beim Belastungstest bei symptomfreier Hepatitis (2) und Leberzirrhose (1).

Splenektomie durchgeführt. Eine Aufstellung dieser Fälle gibt Tab. XVII. Interessant sind die Ammoniakmeßergebnisse, die sich in Tab. XVIII finden. Diese Meßwerte zeigen, daß die Ammoniakentgiftungsfunktion durch die Operation nicht verbessert werden konnte. Im Fall 3 kam es sogar zu einer ausgesprochenen Verschlechterung mit starkem Anstieg des Ammoniakspiegels und dem Auftreten starker neurologischer Störungen. Ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Ammoniakspiegels geschah bei Fall 4 in den ersten Tagen nach der Operation. Hier kam es auch zu geringeren neurologischen Ausfallserscheinungen, die jedoch wieder zurückgingen, nachdem der Ammoniakwert seine Ausgangsposition wieder erreicht hatte. Auf eine Diskussion der chirurgischen Problematik kann hier nicht näher eingegangen werden. Das Prinzip der portocavalen Anastomose erhellt sich aus Abb. 18.

Auch die Untersuchungen von GAKKAIZASSKI (35) zeigen, daß die Blutammoniakwerte bei Kindern mit angeborener Gallenwegsblockade, Hepatitis und Leberzirrhose erhöht sind. (Siehe dazu die Werte in Tab. IXX).

Nummer des Patienten Vorname Name	Geschlecht Alter in Jahren	Aszites	Leberzirrhose	kollaterale Zirkulation	Operationstag	Druck der Venaportae in cm H_2O	durchgeführte Operation Seit-zu-Seit-Anastomose (A.) Splenektomie (S.)	Entlassung aus dem Krankenhaus
1 Luigi M.	♂ 12	nein	nein	+++	6-10-64	35	A. Cava-mesenterica S.	am 21. Tag (Kontrolle nach 2 Jahren zeigte guten Allgemeinzustand)
2 Luciano F.	♂ 11	ja (+ —)	ja (+ +)	++	10-1-65	27	A. Porta-cava S.	am 18. Tag
3 Concetta M.	♀ 11	ja (+ —)	ja (+++)	+++	27-7-65	40	A. Porta-cava	am 36. Tag
4 Salvatore D.D.	♂ 15	nein	ja (+++)	+++	5-10-65	40	A. Porta-cava S.	am 25. Tag
5 Giovanni S.	♂ 12	nein	ja (+)	++	28-7-66	26	A. Porta-cava S.	am 28. Tag

Tab. XVII (nach 98). Fälle von portaler Hypertension bei Kindern, die operativ einen portosystemischen Shunt bekamen.

Nr. des Patienten	Daten vor der Operation		Daten nach der Operation			
			2-4 Tage danach		15 Tage danach	
	Blut-NH_3-N µg/ml	Neurologische Störung	Blut-NH_3-N µg/ml	Neurologische Störung	Blut-NH_3-N µg/ml	Neurologische Störung
1	2,05	keine	2,10	keine	2,05	keine
2	1,95	keine	2,10	keine	1,90	keine
3	2,80	keine	4,14	schwer	4,20	schwer
4	2,36	keine	3,44	leicht	2,20	keine
5	1,15	keine	1,70	keine	1,20	keine

Tab. XVIII (nach 98). Zusammenfassung der Ammoniakwerte verschiedener Tage nach porto-systemischer Shuntoperation.

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-Ntg-N J/ml	Serum GOT-Einh.	Serum-Bilirubin mg%	Bemerkung
angeborene Gallenwegsblockade	1	♂	2	1,8	130	30	Diagnose durch Operation
angeborene Gallenwegsblockade	2	♂	2	1,6	340	15	Diagnose durch Operation
angeborene Gallenwegsblockade	3	♂	2, 0	1,9	62	45	Diagnose durch Operation
epidemische Hepatitis	4	♀	9, 3	1,7	55	3,5	10. Krankheitstag
epidemische Hepatitis	5	♀	6, 2	1,6	660	1,25	4. Krankheitstag
Serum-Hepatitis	6	♀	10, 4	1,6	200	47,4	1 Monat nach Erkrankung wegen Transfusion bei Herzoperation
Serum-Hepatitis	7	♀	2	1,5	1180	5,8	4 Tage nach Erscheinen der Gelbsucht
Leberzirrhose	8	♂	11, 4	1,4	18		keine Bewußtseinsstörung, Diagnose durch Biopsie

Tab. IXX (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei angeborener Gallenwegsblockade, epidemischer Hepatitis, Serumhepatitis und Leberzirrhose.

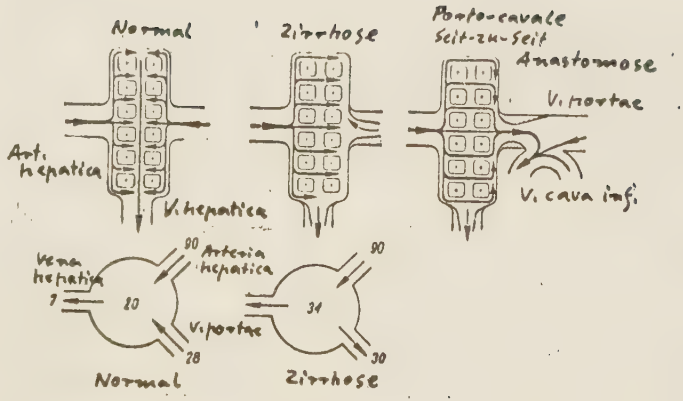


Abb. 18 (nach 83). Schema intrahepatischer Zirkulation unter normalen Bedingungen, bei Zirrhose und einem Fall mit portocavaler Anastomose.
Die Zahlen geben den Blutdruck in mm Hg an.

III. Kapitel

Ammoniakwerte bei cardiopulmonalen Erkrankungen des Kindes.

Beim erwachsenen Menschen führen nach MARKTHALER (69) cardiopulmonale Krankheiten zu einer metabolischen Ammoniakintoxikation, die sich teils im erhöhten Ammoniakgehalt des Blutes wiederspiegelt und die Ursache von Durchgangssyndromen dieser Patienten ist.
Auch beim Kind kommt es bei cardiopulmonalen Krankheiten zur Ammoniakblutspiegelerhöhung, wie GAKKAIZASSKI (35) zeigen konnte. Leider wurden die psychische Symptomatik und die näheren Umstände der einzelnen Krankheitsfälle nicht angegeben. Dies erschwert natürlich die Interpretation.

Bei Lungentuberkulose ist der Blutammoniakgehalt nur relativ geringfügig erhöht. Bei den in Tab. XX aufgeführten 6 Patienten handelt es sich jedoch nur um Kinder, die Lungentuberkulose in begrenzter Ausdehnung haben. Über die Größe der Infiltrationen wurde nichts Näheres angegeben. Jedenfalls wurde der höchste Ammoniakwert mit 1,4 µg/ml NH_3-N bei einem hochaktiven Fall mit einer Blutsenkungsgeschwindigkeit von 610 mm/Stunde gemessen. Ein weiterer Wert von 1,4 µg/ml NH_3-N fand sich bei einer Blutsenkung von 95. Hier darf angenommen werden, daß die Infiltration im rechten Hilus eine größere Ausdehnung besitzt.

Auch beim Vorhandensein von Fremdkörpern in der Luftröhre kommt es zu einem starken Anstieg des Blutammoniaks (siehe Tab. XXI). Auch hier sind keine näheren Beschreibungen angegeben. Die starken Atembeschwerden bei einem Blutspiegel von 2,1 ug/ml NH_3-N zeigen doch, daß dieser Fall der klinisch ernstete von allen dreien ist. Dies findet auch in dem Blutammoniakspiegel seinen Niederschlag, der ein Niveau wie im hepatischen Präkoma erreicht.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Mon.	venöser NH_3-N mg/mm	Tuberkulinreaktion mm	Körpertemperatur °C	Blutsenkung	Röntgen Thorax mit Infiltration
1	♀	4, 4	1,4	20 x 28	36,8	95	rechter Hilus
2	♀	5, 6	1,4	10 x 17	38,1	610	Linker Hilus
3	♀	7, 4	1,3	25 x 27	36,5	187	rechte untere Lunge
4	♂	3, 3	1,1	36 x 57 (Blasen)	37,5	200	linke obere Lunge
5	♀	6, 4	1,0	10 x 14	36,8	155	linker Hilus
6	♀	5, 8	1,0	50 x 55 (Blasen)	36,5	110	beide Hili
Mittelwert	1,20 ± 0,20						

Tab. XX (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei tuberkulöser Infiltration der Lunge.

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Bemerkungen
Fremdkörper in der Luftröhre	1	♂	1, 9	2,1	starke Atembeschwerden
Luftröhrenerweiterung	2	♀	11, 8	1,5	Schatten in der Luftröhre, rechts unten
Luftröhrenerweiterung	3	♂	14, 3	1,4	Schatten in der Luftröhre, rechts unten

Tab. XXI (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Fremdkörpern in der Luftröhre und bei Luftröhrenerweiterung.

Je stärker die Luftaustauschfunktion der Lunge behindert ist, desto mehr ist die metabolische Ammoniakentgiftung eingeschränkt, was zur metabolischen Ammoniakvergiftung führt. So ist der Blutammoniakgehalt direkt ein Gradmesser für den Krankheitsgrad. Als Beispiel dafür dienen die Werte über Bronchopneumonie in Tab. XXII. Der Mechanismus dieser Blutammoniakerhöhung auf Werte wie im hepatischen Präkoma ist wohl durch 2 Faktoren bedingt. Durch die mangelnde Sauerstoffversorgung der Körpers kommt es zu Störungen des für die ATP-Gewinnung wichtigen Trikarbonsäurezyklus. Als Folge davon kommt es zur metabolischen Behinderung der Ammoniakentgiftung zu Harnstoff, da dies ein endergonischer Vorgang ist. Eine weitere Möglichkeit der Behinderung der Ammoniakentgiftung im Körper liegt in der Behinderung der Leber durch Rückstau. Dieser Rückstau tritt insbesondere bei Herzkrankheiten auf, aber auch bei Erhöhung des pulmonalen Durchströmungswiderstandes wie bei der Bronchopneumonie. Dies Gesagte gilt auch für die atypische Pneumonie. Die Erhöhung der Ammoniakwerte ist jedoch geringer, wohl wegen der geringeren mechanischen Obstruktion bei atypischer Pneumonie. Siehe dazu Tab. XXIII. Die relativ niedrige Blutammoniakerhöhung und der relativ niedrige Cryoglobulintiter lassen darauf schließen, daß in den gezeigten Fällen der Krankheitsverlauf milde war.

Zu außerordentlich starker Blutammoniakerhöhung kommt es bei akuter Bronchitis, wie Tab. XXIV zeigt.

Bei zwei Patienten mit einem Blutammoniakgehalt von 2,1 und 1,6 μg/ml NH_3-N kam es auch zum Erbrechen, was wohl auf die toxische Wirkung des Ammoniaks zurück-

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Grad der Krankheit	Atemzüge pro Minute	Körpertemperatur °C
1	♂	11	1,9	1	schwer	41	39,3
2	♂	4	1,8	2	schwer	42	38,0
3	♂	5, 7	1,8	2	schwer	42	40,2
4	♀	5, 11	1,8	2	mittel	40	37,6
5	♀	2	1,6	3	schwer	62	38,2
6	♂	1, 6	1,6	5	mittel	43	39,0
7	♀	2, 2	1,4	3	leicht	30	38,0
8	♀	5 2	1,4	3	leicht	28	36,6
Mittelwert			1,66 ± 0,16				

Tab. XXII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Bronchopneumonie.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Körpertemperatur °C	Cryoglobulin-Titer
1	♀	10, 8	1,6	2	37,3	32
2	♂	4, 1	1,3	11	37,1	64
3	♂	4, 7	1,3	6	36,6	32
4	♀	5, 1	1,3	2	39,8	128
5	♂	5, 3	1,3	4	36,2	64
6	♂	4, 6	1,2	5	36,2	64
7	♂	10, 1	1,2	2	36,7	32
8	♂	4, 3	1,1	2	38,8	128
9	♂	6, 3	1,1	2	36,8	32
10	♂	7, 0	1,1	5	36,5	64
11	♀	8, 3	1,1	3	36,2	64
12	♂	5, 10	1,0	4	36,8	64
13	♀	10, 11	1,0	6	37,5	128
Mittelwert			1,20 ± 0,10			

Tab. XXIII (35). Ammoniakgehalt des Blutes bei atypischer Pneumonie.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/mL	Krankheitstag	Körpertemperatur °C	Husten
1	♀	6, 5	2,7	2	38,6	heftig (Erbrechen)
2	♂	2, 7	2,0	2	37,7	stark
3	♀	6, 4	1,6	2	37,9	heftig (Erbrechen)
4	♂	11	1,5	2	37,8	stark
5	♀	13, 10	1,5	5	37,7	stark
6	♂	2, 11	1,4	1	38,2	stark
7	♂	9, 0	1,2	3	37,4	leicht
8	♂	2, 1	1,1	5	37,0	leicht
9	♀	7, 10	1,0	4	36,8	leicht
Mittelwert			1,49 ± 0,29			

Tab. XXIV (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei akuter Bronchitis.

zuführen ist. Sehr schön ist auch die Erhöhung des Blutammoniakgehaltes bei zunehmender Obstruktion durch Schleim zu sehen, was sich im Husten äußert. Bereits diese wenigen Werte von Messungen zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes spiegeln also deutlich den Ernst des Krankheitsbildes wieder. Dies beweist einmal mehr die absolute Notwendigkeit der routinemäßigen Ammoniakbestimmung in Klinik und Praxis.

Auch beim Pseudokrupp kommt es zu einer sehr starken Erhöhung des Blutammoniakspiegels (siehe dazu Tab. XXV). Die durch die Behinderung der Luftaustauschfunktion entstehende metabolische Ammoniakvergiftung ist durchaus ernstzunehmen. Die Werte liegen nur geringfügig niedriger als bei der Bronchopneumonie. Ähnliches gilt für das Bronchialasthma, wie die Werte in Tab. XXVI zeigen.

Die hohen Werte in der Hälfte der Fälle mit Ammoniakwerten über 1,6 μg/ml NH_3-N sind Indiz einer ebenso starken Ammoniakvergiftung, wie sie im hepatischen Präkoma vorliegt. Sie vermag also auch dementsprechend eine ähnliche Symptomatik auszulösen. Hierin liegt wohl die Erklärung dafür, daß Asthma-Patienten als psychoneurotisch auffällig gelten. Natürlich trägt dazu die Erwartungsangst vor einem Lufthungeranfall schwerster Art bei. Die durch die Blutspiegelerhöhung des Ammoniaks nachgewiesene metabolische Ammoniakintoxikation

zeigt aber eindeutig, daß die leichte psychische Besonderheit dieser Patienten im Anfall auf einem Durchgangssyndrom beruht. Leider ist die psychiatrische Symptomatik bei diesen Fällen nicht näher beschrieben. Die mangelhafte Korrelation von Atembeschwerden und Husten mit der durch die Ammoniakbestimmung objektivierten

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Husten
1	♀	1, 7	1,7	2	stark
2	♂	1, 10	1,6	2	stark
3	♂	10	1,4	3	mittel
4	♂	2, 5	1,4	2	mittel
5	♀	1, 3	1,3	2	mittel
Mittelwert			1,48 ± 0,20		

Tab. XXV (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Pseudo-Krupp.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	Krankheitstag	venöser NH_3-N µg/ml	Temperatur °C	Atemnot	Husten	Bemerkung
1	♀	4, 6	2	3,5	36,7	stark	heftig	Cyanose Erbrechen
2	♂	9, 3	2	1,9	36,7	mittel	stark	
3	♂	11, 10	2	1,9	36,2	stark	mittel	Orthopnoe
4	♂	1, 7	2	1,7	36,8	mittel	stark	
5	♂	2, 0	2	1,6	38,5	stark	stark	
6	♂	4, 11	2	1,6	36,9	mittel	mittel	
7	♂	5, 11	2	1,6	37,7	stark	stark	Orthopnoe
8	♂	6, 2	2	1,5	37,4	mittel	stark	
9	♂	11, 6	1	1,5	37,0	mittel	stark	
10	♀	8, 9	2	1,4	36,7	stark	stark	Orthopnoe
11	♀	9, 9	2	1,3	37,0	mittel	mittel	
12	♂	8, 8	1	1,2	36,5	mittel	mittel	
13	♂	3, 1	1	1,1	36,9	stark	stark	
Mittelwert				1,53 ± 0,16				

Tab. XXVI (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Asthma bronchiale.

Ernsthaftigkeit des Anfalls zeigt deutlich die Bedeutung der Blutammoniakbestimmung gerade beim Asthma bronchiale. Patient 1 erreicht mit einem Blutammoniak von 3,5 µg/ml NH_3-N Werte wie im Koma hepaticum und ist ein Intensivpflegefall par excellence. Ähnliche Aufmerksamkeit ist den Fällen 2,3 und 4 mit Werten von 1,9 respektive 1,7 µg/ml NH_3-N zu schenken. Diese Patienten sind metabolisch zu behandeln mit Arginin und Ornithin sowie Redoxstabilisatoren wie Askorbinsäure und Glutathion.Die übrigen Maßnahmen zur Blutammoniakerniedrigung sind einzuleiten, wie insbesondere Erniedrigung der Proteindiät und Neomycingabe.Die sauere Dialyse des Dickdarms ist zu empfehlen.

Diese Maßnahmen sind auch bei Herzkrankheit zu empfehlen, wenn der Blutammoniakgehalt gesteigert ist. Bei der Verschiedenartigkeit der Mißbildungen am Herzen und ihrer Ausprägung, ist dies jedoch von Fall zu Fall verschieden und muß an Hand der Ammoniakbelastungsproben beurteilt werden. Eine Übersicht über 13 Fälle mit Herzkrankheit und die dabei gefundenen Ammoniakwerte finden sich in Tab. XXVII. Die chronisch erhöhten Ammoniakwerte zeitigen natürlich bei diesen Patienten Intelligenzdefekte durch die bei chronischer metabolischer Ammoniakvergiftung erfolgende progressive Hirndestruktion, wie sie in den Kapiteln über Harnstoffzyklusenzymdefekte noch näher beschrieben wird. Die psychiatrische Symptomatik und die Progression der Hirndestruktion durch die chronische metabolische Ammoniakvergiftung ließen sich mit Sicherheit bei frühzeitiger und konsequent durchgeführter Behandlung verbessern und die Progression aufhalten. Für die Symptomatik der Durchgangssyndrome ist

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N g/ml	Krankheitstyp	Bemerkung
1	♂	3, 9	2,0	Vorhofseptumdefekt	hoher Druck in Arteria pulmonalis
2	♀	13, 10	1,4	Vorhof- und Kammerseptumdefekt	—
3	♀	1, 4	2,0	Kammerseptumdefekt	hoher Druck in Art. pulm., Cyanose (+)
4	♂	8, 7	1,5	Kammerseptumdefekt	—
5	♀	1, 11	1,2	Kammerseptumdefekt	—
6	♀	4, 5	1,2	Kammerseptumdefekt	—
7	♂	3, 10	1,0	Kammerseptumdefekt	—

Tab. XXVII (nach [illegible]). Fortsetzung S. 65.

Fortsetzung von Tab. XXVII von S. 64.

8	♀	15, 10	0,9	Kammer-Septumdefekt	—
9	♀	1, 10	1,5	Fallotsche Tetralogie	Cyanose (+)
10	♂	1, 4	1,0	Fallotsche Tetralogie	Cyanose (+)
11	♂	0, 10	1,2	2-Höhlen-Herz	Down-Syndrom (Mongolismus)
12	♂	12, 6	1,2	Stenose der Arteria pulmonalis	—
13	♀	10, 6	1,0	Aortenstenose Klappenrhab	—
Mittelwert			1,32 ± 0,22		

Tab. XXVII (nach 35). Ammoniakgehalt im Blut bei angeborener Herzkrankheit.

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	Beginn der Erkrankung		Rekonvaleszenz	
				Krankheitstag	NH_3-N g/mol	Krankheitstag	NH_3-N g/mol
Bronchopneumonie	1	♂	4	2	1,8	10	1,3
Bronchopneumonie	2	♀	5,7	2	1,8	7	1,3
Bronchopneumonie	3	♂	5,11	2	1,8	7	1,2
Asthma bronchiale	4	♂	9,3	2	1,9	4	1,5

Tab. XXVIII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Bronchopneumonie und Asthma bronchiale zu Beginn der Erkrankung und bei Rekonvaleszenz.

in erster Linie die metabolische Ammoniakintoxikation verantwortlich und nicht der niedrige Sauerstoffsättigungsgrad (69). Die wichtigste und am leichtesten durchzuführende Maßnahme zur Senkung des Blutammoniaks bei chronischen Herzkranken ist die Senkung der Proteindiät. Da es bei diesen Kranken zu einer verminderten Aussscheidung von Harnstoff kommt, da dessen Bildung behindert ist, so führt ein normales Eiweißquantum bei dem erniedrigten Stickstoffverbrauch des Körpers durch geringen Verlust zu einer metabolischen Ammoniakvergiftung.

Daß es sich bei den in diesem Kapitel angegebenen Werten nicht um Zufallswerte handelt, zeigt nicht nur die Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung und Blutammoniak, die sich in einem Teil der Fälle herstellen ließ, sondern auch die eindeutige Senkung des Blutammoniakspiegels bereits in der Rekonvaleszenz. Einige Beispiele über diese starke Erniedrigung bei Bronchitis und Asthma bronchiale zeigt Tab. XXVIII. Allerdings wird auch aus diesen Werten deutlich, daß sich der Blutammoniakspiegel zu Beginn der Rekonvaleszenz noch keineswegs normalisiert hat. Auch in der Rekonvalezenz dieser Krankheiten liegt also noch eine leichtere metabolische Ammoniakvergiftung vor, die somit die Leistungsschwäche und Anfälligkeit dieser Kranken erklärt. Auch in diesem Stadium sind eine metabolische Behandlung der Ammoniakintoxikation sowie Verlaufmessungen angezeigt.

IV. Kapitel

Ammoniakwerte beim Kinde bei infektiösen, allergischen, gastrointestinalen und renalen Krankheiten.

Die Ammoniakmessungen bei verschiedenen Kinderkrankheiten durch GAKKAIZASSKI (35) lassen sich nach ihrer pathogenetischen Bedeutung für die Entstehung der Ammoniakintoxikation in drei Gruppen einteilen.
Bei der ersten Gruppe, zu denen auch die in anderen Kapiteln dieser Arbeit besprochenen Krankheiten gehören, kommt es zu einer metabolischen Ammoniakintoxikation durch eine metabolische Hemmung der Entgiftung. Bei der zweiten Gruppe kommt es durch vermehrte Ammoniakbildung im Darm zu einer Autointoxikation. Bei der dritten Gruppe kommt es zur metabolischen Ammoniakintoxikation durch verminderte Ausscheidung seines Abbauprodukts Harnstoff.

Als Vertreter der ersten Gruppe werden hier Infektionskrankheiten wie Tonsillitis, Pharyngitis und Masern sowie allergische Krankheiten wie Urticaria, Strophulus, Säuglingsekzem, allergische Purpura und Rheumatismus behandelt. Leukämie nimmt eine Sonderstellung ein.

Bei Pharyngitis und Tonsillitis kommt es zu einer deutlichen Blutammoniakerhöhung, wie Tab. IXXX zeigt. Leider sind keine Verlaufsmessungen vorgenommen worden. Es fehlen auch Angaben über Leberfunktion und Befinden der Kranken. Der bei akuter Tonsillitis bestehende ausgeprägte Brechreiz ist wohl ein typisches Symptom der Ammoniakvergiftung. Die Hemmung der Ammoniakentgiftung geschieht wohl durch Besetzen der Leberkapazität durch die Produktion von Eiweißen zur Antikörperbildung. Sie kann natürlich auch über eine Herz- oder Nierenbeteiligung bei Komplikationen kommen.

Bei Masern (Rubeola) kommt es in der Prodromalzeit von 3-5 Tagen zu Fieber zwischen 38,5 und 40°Celsius. Nach der

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Körpertemperatur °C
Pharyngitis	1	♂	3, 9	1,4	2	38,6
Pharyngitis	2	♂	6	1,3	3	37,5
akute Tonsill	3	♀	4, 7	1,3	2	38,6
Pharyngitis	4	♀	1, 0	1,2	3	38,5
Pharyngitis	5	♂	2, 0	1,2	2	37,6
akute Tonsillitis	6	♀	3, 1	1,2	3	37,8
akute Tonsillitis	7	♂	7, 6	1,2	3	37,4
Pharyngitis	8	♂	5	1,1	2	38,0
akute Tonsillitis	9	♂	8, 3	0,9	2	37,6
Mittelwert	1,20 ± 0,11					

Tab. IXXX (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Pharyngitis und akuter Tonsillitis.

Eruption des Masernexanthems geht das Fieber leicht zurück. Während der Prodromalzeit kommt es oft zu Schluckbeschwerden, Nasenfluß und trockenem, bellendem Husten. Bei Ammoniakmessungen nach Auftreten des Masernexanthems wurde ein erhöhter Blutammoniakspiegel festgestellt. Siehe Tab. XXX. Die Erhöhung ist geringer bereits am zweiten Tag des Auftretens des Exanthems. Vermutlich sind die Ammoniakwerte unmittelbar vor Auftreten des Exanthems am höchsten. Leider liegen darüber keine Messungen vor. Die gemessene Ammoniakerhöhung ist jedoch relativ geringfügig. Sie beruht wohl auf dem vermehrten Auftreten von Eiweißspaltprodukten, sei es durch die Masernviren oder durch die unspezifische Erhöhung des Katabolismus im Fieber.

Bei den Krankheiten mit allergischer Genese wie Urticaria, Strophulus, Säuglingsekzem, allergischer Purpura und beim rheumatischen Fieber kommt es teilweise zu einer außergewöhnlich hohen Blutammoniakerhöhung. Die Erklärung dürfte darin liegen, daß die Leberentgiftungsfunktion für Ammoniak durch die starke Bildung von Eiweißen eingeschränkt ist. Sowohl bei Urticaria als auch seiner mehr chronischen Form, dem Strophulus, erreichen die Blutammoniakwerte gefährliche Höhen, wie die Tab. XXXI und XXXII zeigen. Es kommt also ganz offensichtlich zu einer massiven metabolischen Ammoniakintoxikation mit Werten wie im leichten hepatischen Präkoma. Die Kinder müssen sich dabei in einem leichten Durchgangssyndrom befinden. Über ihren psychischen Zustand sind leider keine Angaben gemacht. Bei der Behandlung von Strophulus und Urticaria müssen also unbedingt Maßnahmen zur metabolischen Ammoniakbekämpfung ergriffen werden.

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/ml	Tag nach Auftreten des Exanthems
Masern	1	♀	3, 11	1,3	1. Tag 38,3°C
Masern	2	♀	0, 9	1,2	1. Tag 38,5°C
Masern	3	♀	1, 8	1,2	2. Tag 38,4°C
Masern	4	♀	1, 5	1,1	2. Tag 38,6°C

Tab. XXX (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Masern.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Grad der Krankheit	Urticaria an
1	♀	10, 7	2,0	1	mittel	stark an beiden Beinen
2	♂	6, 11	1,8	1	mittel	stark am Rumpf
3	♀	5, 6	1,7	2	mittel	stark an Rumpf u. Armen
4	♀	6, 1	1,7	2	mittel	stark an Rumpf u. Armen
5	♂	5, 5	1,4	1	leicht	leicht am Rumpf
6	♂	10, 4	1,4	3	mittel	stark am Rumpf
7	♂	5, 0	1,3	1	leicht	leicht an den Beinen
Mittelwert			1,61 ± 0,24			

Tab. XXXI (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Urticaria.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahr, Monat	venöser NH_3-N µg/1ml	Krankheitstag	Grad der Krankheit	Strophulus
1	♀	3, 0	2,0	3	mittel	stark an allen Extremitäten
2	♀	1, 11	1,9	3	mittel	stark an allen Extremitäten
3	♀	1, 0	1,6	8	mittel	stark im Gesicht u. an Armen
4	♂	2, 2	1,6	2	mittel	stark am Rumpf
5	♂	9	1,5	4	leicht	hauptsächl. an Extremitäten
6	♀	1, 2	1,5	6	leicht	hauptsächlich an Extremitäten
7	♂	4, 7	1,3	5	leicht	hauptsächlich am Rumpf
8	♀	1, 7	1,2	3	leicht	leicht an den Beinen
Mittelwert			1,58 ± 0,23			

Tab. XXXII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Strophulus.

Auch beim Säuglingsekzem (Tab. XXXIII) kommt es zu Ammoniakintoxikation, wenn auch in geringerem Umfang als bei Urticaria und Strophulus. Bei einem Säuglingsekzem, das den ganzen Körper bedeckt, wobei leichtes Fieber bestand, wird erst der Wert von 1,5 µg/ml NH_3-N erreicht, der schon bei leichtem Strophulus vorhanden ist und bei mittelschwerer Urticaria überschritten wird. Auch bei allergischer Purpura treten sehr hohe Blutammoniakwerte auf. Diese kräftige metabolische Ammoniakintoxikation sollte unbedingt intensiv behandelt werden. Bereits mittelschwere allergische Purpura bewirkt eine sehr starke Erhöhung des Blutammoniaks von normal etwa 0,8 µg/ml NH_3-N auf 1,5 bis 1,7 gamma/ml NH_3-N. Bei schwerer Purpura steigert sich die metabolische Ammoniakintoxikation und es finden sich Werte bis zu 2,0 µg/ml NH_3-N, wie Tab. XXXIV zeigt.

Beim rheumatischen Fieber kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutammoniaks, wie Tab. XXXV zeigt. Blutammoniakwerte von etwa 1,4 µg/ml NH_3-N können mit einem leichten psychischen Durchgangssyndrom als Zeichen metabolischer Ammoniakintoxikation gepaart sein. Leider fehlen Angaben über die Psychiatrie der Kranken.

Auch bei akuter Leukämie, die ja direkt die Leber betrifft, kommt es zu einer leichteren metabolischen Ammoniakintoxikation. Diese beruht zum Teil wohl auch auf der Anämie, wie durch die sehr starke Blutammoniakerhöhung von 1,1 auf 2,0 µg/ml NH_3-N nach sehr starkem Nasenbluten gezeigt werden konnte. Allerdings ist der Körper sehr flexibel bei langsamem Auftreten der Anämie. Bei

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/ml	Ekzem
1	♂	0, 11	1,5	am ganzen Körper, leichte Fieber
2	♂	0, 11	1,4	an den Extremitäten u. Gesäß
3	♂	0, 10	1,1	am ganzen Körper
4	♂	0, 3	1,0	im Gesicht
5	♀	0, 9	1,0	im Gesicht
6	♂	0, 10	1,0	am Rumpf
7	♂	0, 3	0,9	im Gesicht
Mittelwert	1,13 ± 0,21			

Tab. XXXIII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes beim Säuglingsekzem.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre/Monate	venöser Blut-NH3-N µg/ml	Ort des Auftretens der Purpura	Krankheitstag	Grad der Krankheit	Bemerkungen
1	♀	8, 3	2,0	an den Extremitäten	2.	schwer	Anschwellung der Beine
2	♀	3, 8	1,8	am ganzen Körper	2.	schwer	starke Bauchschmerzen
3	♂	4, 1	1,7	an den Extremitäten	3	mittel	Anschwellen der Beine
4	♀	4, 7	1,7	an den Extremitäten	2.	mittel	mittelstarke Bauchschmerzen
5	♂	3, 3	1,6	an den Extremitäten	4	mittel	Anschwellen der Hände
6	♀	14, 2	1,5	an den Extremitäten	3	mittel	—

Tab. XXXIV (nach 35). Fortsetzung S. 77.

Fortsetzung der Tab. XXXIV von S. 76.

7	♀	8, 11	7,5	an beiden Beinen	2	leicht	mittelstarke Bauch-schmerzen
8	♂	5, 5	7,4	an den Extremi-täten	2	leicht	–
9	♂	4, 3	7,2	an beiden Beinen	3	leicht	–
Mittelwert			7,60 ± 0,18				

Tab. XXXIV (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei allergischer Purpura.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Antistreptolysintiter	Bemerkungen
1	♀	9, 0	1,5	2	333	Fieber, Schmerzen im Knie
2	♂	5, 0	1,4	6	1250	Fieber, Schmerzen im Knie
3	♂	5, 10	1,4	7	2500	Schmerzen im Knie
4	♂	12, 6	1,4	10	833	systolisches Geräusch (Herzspitze)
5	♂	5, 4	1,3	4	2500	Kniegelenksschmerzen
6	♂	9, 7	1,3	9	1250	systolisches Geräusch (Herzspitze)
7	♂	8, 4	0,9	1 Monat	625	Müdigkeit
8	♀	12, 8	0,8	1 Monat	333	systolisches Geräusch (Herzspitze)
Mittelwert			1,25 ± 0,21			

Tab. XXXV (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei rheumatischem Fieber.

einem Hämoglobin von 30 % fanden sich auch 2 sehr niedrige Werte von 0,9 und 1,1 µg/ml NH_3-N. Siehe im übrigen die Werte in Tabelle XXXVI.

Bei intestinalen Krankheiten wie akuter Verdauungsstörung, akuter Enteritis, bakterieller Dysenterie, Colitis und periodischem Erbrechen kommt es zu einer enteralen Ammoniakintoxikation durch Zersetzung von Eiweiß und Mehraufnahme von Ammoniak im Gefolge mit Zellzerfall. Bereits bei akuter Verdauungsstörung konnten bei mittelschwerem Krankheitsbild ziemlich hohe Ammoniakwerte zwischen 1,5 und 1,9 µg/ml NH_3-N gemessen werden. Dies zeigt Tab. XXXVII. Leider wurden keine weiteren Angaben gemacht, sodaß man nicht entscheiden kann, worauf die Ammoniakspiegelerhöhung im Einzelfall beruht. Sie könnte zum Beispiel auch nach überreichlicher Proteinzufuhr entstehen.

Bei akuter Enteritis tritt bereits bei mittelschwerem Krankheitsgrad eine sehr starke Erhöhung des Ammoniakgehaltes auf mit Werten von 1,6 bis 2,0 µg/ml NH_3-N. Die Werte finden sich in Tab. XXXVIII. Über die dabei zu beobachtenden psychischen Veränderungen finden sich keine Angaben.

Bei der bakteriellen Dysenterie kommt es zu Bewußtseinsstörungen, teils durch die Ammoniakintoxikation und teils wohl auch durch die Elektrolytstörungen. Beispiele hierfür sind Fall 2 und 3 in Tab. IXL.

Bei Colitis kommt es zu einer wesentlich geringeren Blutammoniaksteigerung als bei Enteritis. Dies zeigt Tab. XL. Während bei Enteritis bei zwei leichten Fällen der niedrigste Blutammoniakwert 1,3 µg/ml NH_3-N ist, so liegt er bei Colitis bei zwei vergleichbar leichten

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahr, Mon.	venöser NH_3-N µg/ml	Körpertemp. °C	Hämoglobin %	Erythrozyten Mill./mm³	Leukozyten je mm³	Lebervergrößerung in Querfingern
1	♂	9, 8	1,6	36,7	27	2,75	282 000	1, Lymphdrüsen am ganzen Körper
2	♀	11, 1	1,4	37,2	72	4,15	9 000	Leber- u. Milz-Vergrößerung
3	♂	9, 0	1,3	38,3	30	1,50	6 600	1, Lymphdrüsen am Hals
4	♀	10,10	1,3	37,2	52	2,93	2 500	1
5	♂	9, 4	1,1	37,5	30	1,26	1 600	3

Tab. XXXVI (nach 35). Fortsetzung S. 81.

Fortsetzung der Tab. XXXVI von S. 80.

6	♂	13,6	0,9	38,0	30	7,97	15 700	2
7	♀	6,10	1,1	36,9	74	3,45	22 000	Leber- u. Milz-Vergrößerung
7	♀	6,10	2,0	nach starkem Nasenbluten				
Mittelwert			1,24 ± 0,21					

Tab. XXXVI (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei akuter Leukämie.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/1ml	Krankheitstag	Schwere der Krankheit
1	♂	6	1,9	1	mittel
2	♂	1, 0	1,8	2	mittel
3	♂	8	1,7	3	mittel
4	♂	11	1,7	2	mittel
5	♀	1, 4	1,7	2	mittel
6	♂	10	1,5	2	mittel
7	♂	3	1,4	1	leicht
8	♀	11	1,3	2	mittel
9	♂	1, 2	1,3	2	leicht
Mittelwert			1,53 ± 0,16		

Tab. XXXVII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei akuter Verdauungsstörung.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Grad der Krankheit
1	♂	5, 5	2,0	3	mittel
2	♀	3, 7	1,7	2	mittel
3	♂	4, 11	1,7	2	mittel
4	♂	3, 10	1,6	1	mittel
5	♀	6, 2	1,6	7	mittel
6	♀	9, 4	1,6	2	mittel
7	♀	10, 5	1,5	1	leicht
8	♀	3, 9	1,3	2	leicht
9	♂	11, 5	1,3	2	leicht
Mittelwert			1,59 ± 0,16		

Tab. XXXVIII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei akuter Enteritis.

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre/Monate	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Bemerkungen
Bakterielle Dysenterie	1	♂	2, 11	1,7	2	Fieber blutige Diarrhoea
Bakterielle Dysenterie	2	♂	4, 7	1,8	1	Bewußtseinsstörung blutige Diarrhoea
Bakterielle Dysenterie	3	♂	4, 0	1,1	3	Bewußtseinsstörung, krampf blutige Diarrhoea

Tab. IXL (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei bakterieller Dysenterie.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Grad der Krankheit
1	♂	2, 0	7,5	3	mittel
2	♀	3, 5	7,3	5	leicht
3	♂	3, 0	7,1	7	leicht
4	♀	8, 0	7,1	2	leicht
5	♂	4, 6	7,0	6	leicht
6	♀	6, 4	7,0	3	leicht
Mittelwert			7,14 ± 0,21		

Tab. XL (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Colitis.

Fällen bei 1,0 µg/ml NH_3-N. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß bei Colitis durch die leicht sauere Diarrhoea ein sauerer Dialyseeffekt auftritt. Über die Patienten mit periodischem Erbrechen ist nichts Näheres an klinischen Details geschildert. Die hohen Blutammoniakwerte in Tab. XLI weisen den Ammoniak als auslösende Ursache des Erbrechens aus.

Aus den Angaben über Harnazeton lassen sich auch keine weiteren Schlüsse ziehen, da dieser bei Hyperemesis vermehrt im Harn auftritt.

Der Mechanismus der Ammoniakerhöhung liegt bei akuter Nierenentzündung und Nephrose in einer Verhinderung der Ausscheidung von Harnstoff. Dieser Harnstoff, der der Ausscheidung von entgifteten Ammoniak dient, kann so durch die Spaltung durch die Urease der Darmbakterien wieder dem Kreislauf zugeführt werden. Leider fehlen in Tab. XLII und XLIII Angaben über den Serumkreatiningehalt, die einen Rückschluß auf die Nierenfunktion zuließen. Gleichfalls wurden leider keine Angaben über den psychischen Zustand der Patienten gemacht, die sich bei Blutammoniakwerten von 1,8 und 1,6 µg/ml NH_3-N in einem leichten psychischem Durchgangssyndrom befunden haben müssen.

Wie bereits aus der Korrelation der Ammoniakwerte mit der Schwere des klinischen Bildes hervorgeht, soweit sich dieses aus den gemachten Angaben erschließen ließ, so handelt es sich bei den erhöhten Ammoniakwerten trotz der Einzelmessung und der ausschließlich venösen Blutentnahme nicht um Zufallsbefunde. Dies wird deutlich aus der imponierenden Senkung der Ammoniakwerte in der Rekonvaleszenz, wie sie in Tabelle XLIV wiedergegeben sind. Bei diesen Werten liegt jedoch meistens immer noch eine pathologische Ammoniakerhöhung vor.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	venöser Blut-NH_3-N mg/ml	Krankheitstag	Harnaceton
1	♂	10, 4	1,9	1	stark positiv
2	♀	4, 0	1,6	1	stark positiv
3	♀	5, 0	1,6	2	stark positiv
4	♂	3, 8	1,6	3	stark positiv
5	♂	4, 4	1,5	3	stark positiv
Mittelwert			1,64 ± 0,19		

Tab. XLI (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei periodischem Erbrechen.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Mon.	venöser NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	Reststickstoff mg%	Serum-Eiweiß mg%	Blutdruck systol./diast.	Ödem
1	♂	6, 3	1,8	6	72	5,8	146/90	Gesicht, Hand, Rücken
2	♀	6, 1	1,4	6	70	5,8	130/74	Gesicht, Beine
3	♀	10, 11	1,4	4	24	7,2	122/80	blutiger Harn
4	♀	4, 7	1,3	5	51	7,4	122/90	Gesicht, Füße blut. Harn
5	♀	12,0	1,3	4	18	6,8	140/80	Füße

Tab. XLII (nach 35). Fortsetzung S. 89.

Fortsetzung der Tab. XLII von S. 88.

6	♂	7, 10	1,2	5	28	7,0	125/82	Gesicht (leicht)
7	♀	3, 6	1,1	8	31	6,0	90/60	Augenlider
8	♂	7, 1	1,0	4	17	5,8	180/70	Füße
9	♀	9, 10	0,9	6	20	6,7	112/78	Füße
10	♀	9, 11	0,9	5	25	5,7	140/96	Gesicht
Mittelwert			1,23 ± 0,20					

Tab. XLII (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei akuter Nephritis.

Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Mon.	venöser NH_3-N, µg/ml	Krankheitstag	Reststickstoff mg%	Serum Eiweiß mg%	Ödem
1	♂	3, 10	1,6	2	85	4,2	Gesicht, Füße
2	♂	2, 3	1,5	88	40	4,2	Aszites (Steroidbeh.)
3	♂	6, 10	1,4	62	28	4,8	Gesicht Füße
4	♂	10, 0	1,4	3	26	5,4	Gesicht Füße
5	♀	13, 9	1,4	22	17	4,0	Gesicht, Füße (Steroidbeh.)
6	♂	3, 10	1,3	28	20	5,1	Gesicht Füße
7	♂	8, 9	1,3	3 Jahre	28	5,6	Aszites Gesicht Füße
8	♂	9, 10	1,2	30	41	5,5	Aszites Gesicht Füße
9	♀	3, 3	1,0	4	30	3,4	Aszites Gesicht Füße
Mittelwert			1,34 ± 0,13				

Tab. XLIII (35). Ammoniakgehalt des Blutes bei Nephrose.

Krankheit	Patient Nr	Geschlecht	Alter Jahre, Monate	Beginn der Erkrankung		Rekonvaleszenz	
				Krankheitstag	NH_3-N µg/ml	Krankheitstag	NH_3-N µg/ml
akute Verdauungsstörung	1	♂	6	1	1,9	8	1,4
akute Verdauungsstörung	2	♂	1, 0	2	1,8	10	1,5
akute Verdauungsstörung	3	♂	8	3	1,7	7	1,4
periodisches Erbrechen	4	♀	5, 0	2	1,6	4	1,0
periodisches Erbrechen	5	♂	4, 4	3	1,5	9	1,0
bakterielle Dysenterie	6	♂	2, 11	2	1,7	18	1,2
bakterielle Dysenterie	7	♂	4, 7	1	1,8	11	1,1

Tab. XLIV (nach 35). Fortsetzung S. 92.

Fortsetzung von Tab. XLIV von S. 91.

Allergische Purpura	8	♀	3, 8	2	1,8	18	1,5
Allergische Purpura	9	♂	4, 1	3	1,7	26	1,4
Allergische Purpura	10	♀	4, 7	2	1,4	28	1,5
Urticaria	11	♀	10, 7	1	2,0	18	1,0
akute Nephritis	12	♂	6, 3	6	1,8	60	1,4
Nephrose	13	♂	3, 10	2	1,6	16	1,0

Tab. XLIV (nach 35). Ammoniakgehalt des Blutes bei enteralen, allergischen und renalen Krankheiten am Beginn und in der Rekonvaleszenz.

V. Kapitel

Die Pathogenese des Reye-Syndroms.

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse von MARKTHALER (69), daß die metabolische Ammoniakvergiftung die psychische und neurologische Ausfallssymptomatik der Durchgangssyndrome (reversible Enzephalopathie) im hepatischen Präkoma und Koma bewirkt, kann man die pathophysiologischen Zusammenhänge des sonst weitgehend unklaren Reye-Syndrom klären. Als Grundlage dazu dienen weiter die Untersuchungen von HUTTENLOCHER et al. (53), die über 10 Patienten berichten. Das Reye-Syndrom hat auch den Namen akute, toxische Enzephalopathie und akute Hirnschwellung. Es ist eine akute und gewöhnlich letal endende Enzephalopathie bei abnormen Leberfunktionstests. Die Autopsie ergibt fettige Infiltration der Leber und Nieren.

Alle 10 Fälle traten während der Wintermonate auf. Eine Aufstellung der Fälle findet sich in Tab. XLV.

Das Alter der Patienten variierte von 3,5 Monaten bis 13 Jahren. Es waren 7 Jungen und 3 Mädchen. Die wichtigsten klinischen Befunde ähneln sehr stark dem hepatischen Koma (siehe dazu Tab. XLVI). Es kam bei allen Patienten zum schweren oder schwersten Durchgangssyndrom wie Stupor oder Koma mit Rigidität oder Spastizität sowie Erbrechen. Dies ist typisch für Ammoniakintoxikation.

Alle Kinder litten an einer milden Prodromalkrankheit von möglicherweise Virusätiologie. In den Fällen 2 und 8 handelte es sich um Variola, die einer bekannten Exposition

Fall Nr	Alter in Jahren	Geschlecht	Krankheitsdatum Monat/Jahr	Ausgang
1	12	♂	11/62	starb
2	$6\frac{1}{12}$	♂	12/65	starb
3	$\frac{1}{12}$	♀	12/65	ZNS-Störung
4	13	♀	1/66	gesund
5	12	♂	1/66	gesund
6	8	♀	2/66	gesund
7	$\frac{1}{12}$	♂	12/64	starb
8	12	♂	11/67	starb
9	$3\frac{2}{12}$	♂	1/68	gesund
10	$\frac{1}{12}$	♂	1/68	starb

Tab. XLV (nach 53). Alter, Geschlecht, Tag der Erkrankung und ihr Ausgang bei 10 Patienten mit Reye-Syndrom.

Klinische Funde	Anzahl der Patienten
Erbrechen	10
Stupor oder Koma	10
Rigid oder spastisch	10
Atemstörung	10
Hepatomegalie	8
Konvulsionen	7
Fieber	4
Gastrointestinal-Blutung	2
Exanthem	1
Ikterus	0
Splenomegalie	0

Tab. XLVI (nach 53). Klinische Symptomatik bei 10 Patienten mit Reye-Syndrom.

für diese Krankheit folgten. Bei den anderen Kindern bestanden die Prodromi in unspezifischer febriler Krankheit mit Husten, Schnupfen oder milden gastrointestinalen Störungen. Typischerweise schien sich das Kind von der Anfangskrankheit zu erholen, nachdem es wiederholt erbrochen hatte. Innerhalb von 24-48 Stunden nach Beginn des Erbrechens wurde jedoch die zerebrale Dysfunktion deutlich. Bei älteren Kindern kam es zu einem kurzen Delirium, das in ein lethargisches Stadium und Koma überging. Zwei Kinder zeigten als erste Manifestation gestörter Zerebralfunktion Krampfanfälle. Konvulsionen traten bei 7 der 10 Patienten während der Krankheit auf. Interessanterweise traten keine Konvulsionen bei 3 der vier Patienten auf, die sich wieder vollständig erholten. In einem Fall hatte ein Verwandter eine ähnliche Krankheit mit Erbrechen und Schläfrigkeit, die jedoch nicht ernst genug war, um den Patienten ins Krankenhaus zu bringen. Auch bei diesem Kind kam es zu einer vorübergehenden Erhöhung von SGOT.

Bei der Krankenhausaufnahme waren 5 der Kinder afebril, während 3 leichte Temperatur hatten. Fall 2 hatte eine Temperatur von 40,7°C und es bestand ein schwaches, makulopapuläres Exanthem. Fall 7 war leicht hypothermisch.

8 Kinder wiesen eine leichte Lebervergrößerung auf, waren jedoch nicht ikterisch. Alle Patienten zeigten eine Abnormität in ihrer Atmung. Ihre Respiration wurde beschrieben als irregulär, seicht, azidotisch oder hyperventilierend. Bei den komatösen Patienten lag eine bilateral symmetrische Rigidität oder Spastizität der Extremitäten vor. Außerdem waren die Sehnenreflexe

pathologisch gesteigert.

5 Patienten starben unter den Zeichen von Hirnstammdysfunktion mit Störung der Atmung, Augenparese und Verlust der Pupillenreaktionen innerhalb von Stunden nach Einsetzen des Komas. Bei schmerzhafter Stimulation zeigte sich eine Enthirnungsstarre mit Extensorspasmus der oberen und unteren Extremitäten. 4 Patienten, darunter das Kind mit Windpocken, starben während der akuten Phase 4-17 Tage nach Einsetzen der zerebralen Symptome. Bei dreien dieser Patienten wurde das Überleben künstlich verlängert mit Hilfe eines Respirators nach Aussetzen aller kortikalen und Hirnstammfunktionen. Diese Funktionen kehrten auch nach mehreren Tagen künstlicher Beatmung nicht wieder. Fall 7 überlebte die akute Krankheit vier Monate in einem kortikal schwerst geschädigtem Status und starb im Krankenhaus. Fall 3 überlebte mit schweren Hirnschädigungen und wurde ein Pflegefall.

Bei den vier Patienten, die sich vollständig erholten, kam es zu keinen Störungen in der Pupillenreaktion oder den Augenbewegungen. Im Fall 9 überlebte das Kind und zeigte zunächst eine Enthirnungshaltung. Bei den überlebenden Kindern dauerten Stupor und Koma bis zu 48 Stunden. Danach kam es sehr schnell zu einer vollständigen Erholung von den neurologischen Ausfällen. Alle vier Kinder kehrten innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Krankheit zu ihrem vorherigen Normalstatus zurück.

Die Lumbalpunktion ergab normale Zell- und Proteinwerte bei allen 10 Patienten. Der Druck wurde bei 9 Patienten gemessen und war in 8 Fällen normal. Fall 1 hatte einen Öffnungsdruck von 280 mm H_2O. Bei allen Patienten

wurden Kulturen vom Blut und dem Liquor cerebrospinalis zum Nachweis von Viren und von Bakterien genommen. In keinem Fall konnten Erreger festgestellt werden. Die Patienten 8,9 und 10 zeigten zu Beginn der Krankheit eine ausgesprochene Alkalose. Siehe dazu Tab. XLVII. Zunächst lag eine gemischte metabolische Azidose vor, die dann bei weiterem Fortschreiten der Krankheit in eine respiratorische Alkalose überging. Bei den weißen Blutkörperchen gab es sowohl Normalwerte als auch ausgesprochene Leukozytose. Bei 2 Patienten wurden die Aminosäuren untersucht. Der eine hatte Normalwerte, während sie beim anderen Patienten im Urin vermehrt auftraten. Der Blutreststickstoff war bei 3 Patienten erhöht und lag mit seinem höchsten Wert bei 41 mg%. Bei 8 von 10 Patienten wurden Elektroenzephalogramme (EEG) abgeleitet. Ein EEG zeigte keine elektrische Aktivität. Es wurde erst nach Aufhören der Hirnfunktion gewonnen. Die anderen 7 EEGs waren stark abnorm mit delta-Wellen-Aktivität mit hoher Amplitude und teilweise überlagerten spikes in einigen Fällen.

Die Leberfunktionswerte zeigen am deutlichsten in ihren stark erhöhten SGOT-Werten eine pathologische Leberfunktion bei allen 10 Patienten (siehe dazu Tab. XLVIII). Auch die Prothrombinzeit und der Cephalinflockungstest geben pathologische Werte an. Die Bilirubinwerte waren hingegen innerhalb normaler Grenzen. Der Ammoniakwert lag bei der Ankunft im Krankenhaus bei Patient 7 bei 542 µg% NH_3-N und sank drei Tage später auf 74 µg%.

Die maximalen Ammoniakblutwerte bei Patient 8, 9 und 10 waren 1027, 542 und 762 µg% NH_3-N.

Patient Nr	pH	pCO_2 (mm Hg)	pO_2	
			(mm Hg)	(% Sättigung)
8	7.49	22	96	97.5
9	7.54	22	110	98.4
10	7.6	20	106	98.6

Tab. XLVII (nach 53). Die arteriellen Blutgaswerte. Näheres siehe Text.

Bei den Patienten 8, 9 und 10 wurden Verlaufmessungen des Blutammoniaks vorgenommen, die zeigten, daß die Blutammoniakwerte nach 2-3 Tagen wieder sehr stark fielen. Bei Fall 9 und 10 näherten sie sich bereits nach 2 und 3 Tagen der Grenze des oberen Normalwertbereichs, während dies bei Fall 8 erst nach 8 Tagen der Fall war. Die maximal erhöhten Ammoniakwerte, die das Koma bewirkten, dauerten nur 24-48 Stunden an. (siehe dazu Abb. 19).

Die Patienten 8,9 und 10 bekamen reinigende Klistiere, Neomycinsulfat sowohl oral als auch durch Klistier, Kortikosteroide und wiederholt Austauschtransfusionen von frisch heparinisiertem Blut. Zwei dieser Kinder starben, nachdem diese Behandlung bis zum Auftreten klinischer Zeichen von Hirnstammdysfunktion fortgesetzt worden war. Die eingeschlagene Therapie war wirkungslos bei dem foudroyanten Verlauf der nur kurzzeitigen Funktionsstörung in der Ammoniakentgiftung der Leber. Es hätten wahrscheinlich Metaboliten des Harnstoffzyklus wie Arginin und Ornithin intravenös gegeben werden müssen, die bei metabolischer Ammoniakintoxikation einen ausgezeichneten Effekt haben.

Fall 9, ein 3 Jahre und 9 Monate alter Junge, erkrankte 2 Tage vor seiner Einlieferung ins Krankenhaus mit Fieber und Erbrechen. Am folgenden Tag war er afebril und konnte klare Flüssigkeiten zu sich nehmen. Unter Wiederauftreten von Erbrechen wurde er jedoch zunehmend lethargischer. Bei der Aufnahme in die Klinik, zwei Tage nach Beginn der Krankheit, bot das Kind einen leicht dehydrierten Aspekt. Sein Geisteszustand wurde als konfus beschrieben. Innerhalb von 4 Stunden verschlechterte sich

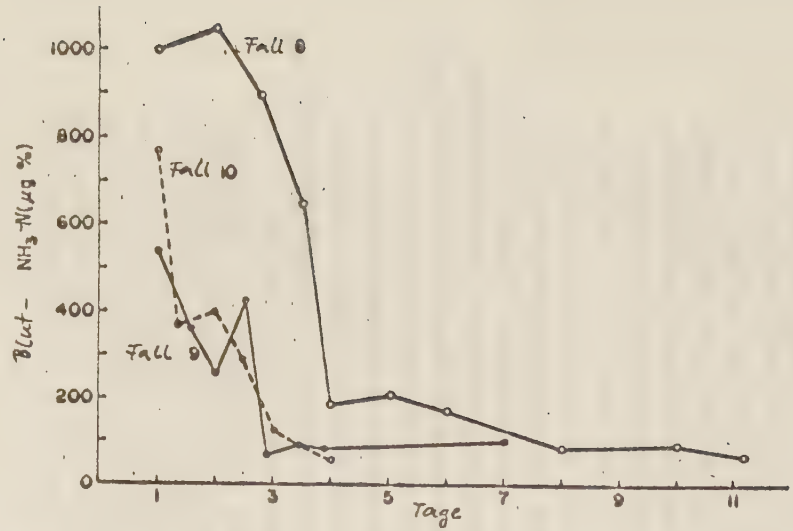


Abb. 19 (nach 53). Der Blutammoniakspiegel bei 3 Patienten mit Reye-Syndrom. Die Abszisse zeigt die Tage nach Beginn der Enzephalopathie (Durchgangssyndrom) an.

sein Zustand. Es antwortete schlechter, entwickelte pfeifende Atmung und bekam einen Klonus in der rechten Ferse. Bei der Abnahme des Liquor cerebrospinalis wurde normaler Öffnungsdruck festgestellt. Der Liquor enthielt keine Zellen, hatte 16 mg% Protein, 130 mg% Glukose. Die Blutzuckerwerte lagen bei 140 mg%. Bei Ankunft auf der Station war der Patient komatös und nahm intermittierend eine Enthirnungsstarre ein. Blutdruck 120/90, Temperatur 37,2°C, Puls 144/min., Atemfrequenz 30/min. Der Pharynx war injiziert. Es bestand Nackensteife. Herz und Lungen waren normal. Die Leber war 1,5 cm unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Der Augenfundus war normal, die Pupillen gleichweit und auf Licht reagierend. Die Augen schauten nach links. Es lag keine Lähmung der Augenmuskeln vor. Die Kornealreflexe waren anwesend. Die Sehnenreflexe waren hyperaktiv und symmetrisch. Es kam bilateral zu Fersenkloni, der Babinski war positiv.
Bei der Ankunft waren SGOT und Blutammoniak äußerst stark erhöht mit 490 Einheiten respektive 542 µg% NH_3-N. Zwei Austauschtransfusionen 5 und 10 Stunden nach der Einlieferung trugen nichts zur Verbesserung des klinischen Zustandes bei, genausowenig wie die Anwendung von Neomycinsulfat in Klistieren und die intravenöse Gabe von Hydrokortison-Natriumsuccinat 50mg/6 Stunden. Etwa 50 Stunden nach der Einlieferung begann das Kind zu gähnen und sich spontan zu bewegen. Am darauf folgenden Tag konnte der Junge einfache Kommandos ausführen, machte doch immer noch einen recht stupurösen Eindruck Drei Tage nach der Einlieferung hatte sich sein Ammoniakblutwert wieder dem oberen Normalwertsbereich mit 75 µg% NH_3-N genähert. In den folgenden Tagen ver-

besserte sich sein Zustand zunehmends, sodaß der Patient 7 Tage nach Einlieferung voll wach war. Nach 18 Tagen konnte er aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die neurologische Untersuchung und die spätere Nachuntersuchung ergaben normale Verhältnisse. Das Kind erschien seinen Eltern auf dem selben Funktionsniveau befindlich wie vor der Krankheit. Viruskulturen von Blut, Pharynx und Liquor cerebrospinalis waren negativ, gleichermaßen Bakterienkulturen von Blut und Liquor. Während seines Komas hatte der Patient eine Alkalose mit einem ph von 7,52 und pCO_2 von 27 mm Hg. Der Grund für das Koma des Patienten lag in den außerordentlich hohen Blutammoniakwerten. Obwohl die Blutammoniakwerte am dritten Tag nach Erwachen aus dem Koma (schwerstes Durchgangssyndrom) über vier Tage ziemlich konstant blieben, so kam es doch zu einer klinisch deutlichen weiteren Verbesserung des Patienten, der sich aus dem stuporösen, mittelschweren Durchgangssyndrom zum wachen Zustand hin veränderte. Der Grund für diese weitergehende Verbesserung des klinischen Durchgangssyndroms dürfte hier wohl weniger in einem Rückgang der Ammoniakgiftwirkung liegen als in einem organischen Heilungsprozeß der durch die extremen Ammoniakwerte bedingten hirnorganischen Veränderungen, hier insbesondere die Hirnschwellung, über die beim nächsten Fall noch berichtet wird. Glücklicherweise ist der Funktionsverlauf durch Abnahme von EEGs objektiviert. Am Tag der Einlieferung im Koma, dem schwersten Durchgangssyndrom, ist das EEG schwer abnorm mit diffusen delta-Wellen mit einer Frequenz von 1-2 Wellen/sec. Zwei Tage später im Zustand des Erwachens, also dem Übergang aus dem schwersten Durchgangssyndrom ins schwere, zeigt auch das EEG bereits eine verbesserte Hirnfunktion mit theta-Wellen mit einer Aktivität von 4 Wellen/sec an.

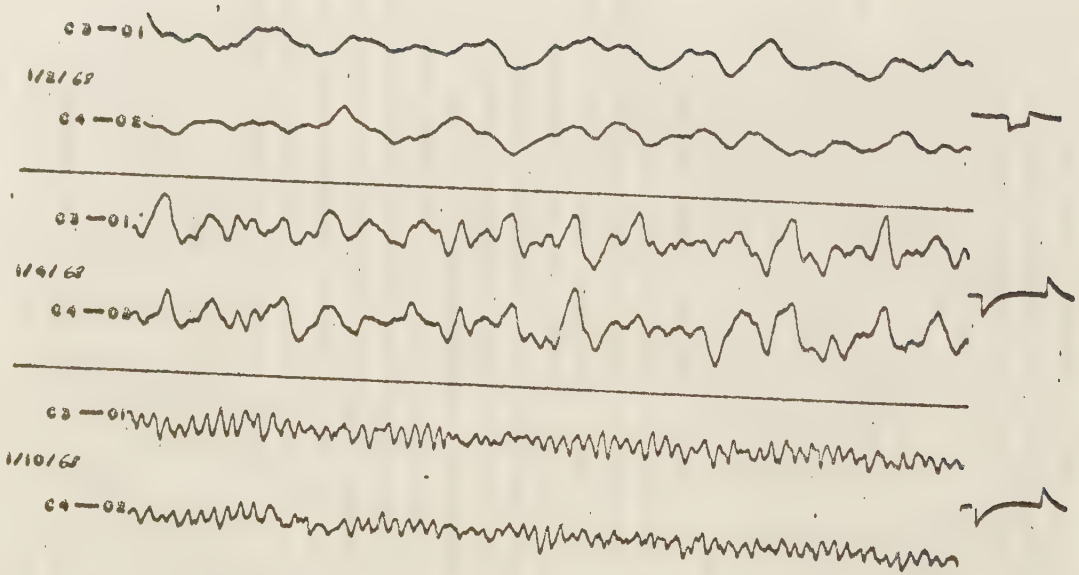


Abb. 20 (nach 53). Ableitungen aus 3 EEGs von Fall 9, die 1, 3 und 9 Tage nach Beginn der Enzephalopathie gemacht wurden. Meßwert rechts 50 mikrovolt.

Bereits 8 Tage nach der Einlieferung ist das EEG wieder vollständig normal (siehe dazu Abb. 20).

Fall 6, ein 3 1/2 Monate alter Negerjunge, hatte vier Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus Schnupfen und Husten. Er erbrach die Nahrung am Tag der Einlieferung und hatte tiefe, schnelle Respiration. Er war afebril, die Brust auskultatorisch klar, die Leber 1 cm unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Die Lungenröntgenaufnahme ergab einen normalen Befund.

Nach der Ankunft im Krankenhaus erbrach das Kind die angebotene Nahrung und entwickelte 8 Stunden später einen langsamen Nystagmus mit Augenabweichung nach rechts. Er schien die Umgebung nicht wahrzunehmen und antwortete auch nicht auf schmerzhafte Stimuli. Es bestand ein Fersenklonus. Der Blutzucker lag unter 40 mg% und verbesserte sich auch nicht nach intravenöser Gabe von 20 ml 20%-iger Glukose. Es entwickelte sich generalisierte Krampfaktivität, die mit Phenobarbital 20 mg i.v. behandelt wurde. Der Blutammoniakspiegel war äußerst stark erhöht und lag bei 762 $\mu g\%$ NH_3-N. Die bereits beschriebene Behandlung mit Blutaustauschtransfusionen zeigte keinen deutlichen Erfolg. Der Patient bekam 12 Stunden nach der Einlieferung Atemstillstand und wurde wiederbelebt.

Seine Pupillen blieben lichtstarr in Mittelposition. Er entwickelte häufige Perioden mit Apnoe. Nystagmus als Zeichen für pontine Dysfunktion trat auf. Obwohl eine leichte klinische Verbesserung zu verzeichnen war, die darin bestand, daß die Pupillen auf Licht reagierten und der Patient die Bein spontan zu bewegen begann, starb er am fünften Tag der Hospitalisierung an Apnoe.

Die Autopsie ergab akute nekrotisierende Tracheitis, fokale Bronchiolitis und interstitielle Pneumonie mit vorzugweise mononuklearer Zellinfiltration. Das Herz war makroskospisch normal, zeigte jedoch mikroskopisch fettige Infiltration des Myocards. Die Leber, die schließlich 3 cm unter dem rechten Arcus zu palpieren gewesen war, wog 215 g und zeigte ein gelbes Aussehen, verstärkt in verschiedenen fokalen Regionen. Mikroskopisch zeigte die Leber diffuse, fettige Infiltration mit Vakuolisation der Leberzellen. Es gab Areale mit akuter, fokaler Leberzellnekrose mit mononuklearem Infiltrat. Die Nieren wogen 17 und 18 g und waren makroskopisch normal. Mikroskopisch zeigten sie bei Fettfärbung Lipidtropfen in den epithelialen Zellen des proximalen Konvoluts der Tubuluszellen. Die Milz zeigte reticuloendotheliale Hyperplasie. Das Gehirn wog 675 g und erschien generell ödematös mit Abflachung der Gyri. Sonst waren makroskopisch keine Abweichungen von der Norm zu erkennen. Mikrokopisch zeigte sich eine schwere eosinophile Nekrose der Neuronen in allen Gebieten des zerebralen Cortex, der subkorticalen weißen Strukturen des Gehirnstamms und in der Tiefe der zerebralen Sulci. Der Neocortex schien stärker betroffen als der Hippocampus. Das Cerebellum war von den Veränderungen ausgenommen und hatte eine normale Anzahl von Purkinje-Zellen. Die Astrozyten-Nuclei im zerebralen Cortex waren angeschwollen, speziell in den Gebieten mit neuronaler Nekrose. Auch bei sorgfältiger Suche mit multiplen Sektionen konnten keine inflammatorischen Infiltrate oder fokale Areale von Gewebenekrose oder Demyelination festgestellt werden.

Die pathologischen Befunde von Fall 1 und 2, die in der akuten Phase der Krankheit starben, waren ähnlich. Beide zeigten ausgeprägte fettige Infiltration der Leber, wobei in Fall 2 eine periphere lobuläre Nekrose besonders ins Auge fiel. In Fall 2 kam es auch zu einer fettigen Infiltration der proximalen Tubuluskonvolute in den Nieren. Die Gehirnveränderungen waren Hirnödem mit Abflachung der Gyri und mikroskopisch in beiden Fällen teilweiser Verlust der Purkinjezellen. Eine Lebernekropsie unmittelbar nach dem Tod in Fall 8, 17 Tage nach Beginn des Durchgangssyndroms, zeigte überall normale lobuläre Architektur. Das periphere Parenchym war verschwunden und das verbliebene Parenchym zeigte Zeichen der Regeneration mit ausgeprägter zellulärer Pleomorphie sowie bi- und trinukleären Zellen. Fetteinlagerungen waren nicht vorhanden, was als Heilungsphase einer Fettleber angesehen wurde. Eine Leberbiopsie in Fall 3, die einen Monat nach Beginn der Krankheit gemacht wurde, war völlig normal. Fall 7 starb 10 Monate alt 4 Monate nach der akuten Krankheit, die der Patient in einem dekortikiertem Status überlebte. Die Leber war in diesem Fall mikroskopisch völlig normal; das Gehirn wog 790 g. Es bestand eine allgemeine Vergrößerung des Ventrikelsystems. Die Hirnschnitte zeigten milden, diffusen neuronalen Schwund und milde Astrozytengliose im zerebralen Cortex. Im Cerebellum bestand ein leichter Verlust von Purkinjezellen. Im Nucleus dendatus gab es Neuronenschwund. Außerdem wurde ein kleines, altes, subdurales Hämatom an der Stelle der früher versuchten subduralen Punktion gefunden.

Patient Nr	SGOT	NH_3	Prothrombin Zeit (%)	Zephalin-flockungs test	Bilirubin (total)	Blut Glucose	Ganzblut Harnstoff stickstoff	Phosphor creatin Kinase
Normal-Werte	<40 U	<120µg/ 100 ml	100		<1.3mg/ 100 ml	65–105 mg/ 100 ml	8–18 mg/ 100 ml	<4 U
1	320	—	—	—	1.4	95	24	—
2	1,100	—	<10	4+	3.2	35	33	2.9
3	2,300	—	22	—	<1.0	100	41	—
4	400	—	—	4+	—	98	17	1.0
5	3,200	—	23	4+	0.4	112	13	2.0
6	520	—	43	4+	0.5	110	15	—
7	678	74*	14	4+	3.2	28	12	—
8	1,660	1,027	50	4+	2.2	150	17	—
9	490	542	87	—	0.7	140	15	—
10	450	762	23	3+	0.6	<40	32	—

* 7 Tage nach Beginn der Enzephalopathie

Tab. XLVIII (nach 53). Die jeweils abnormsten Laboratoriumswerte bei Patienten mit Reyesyndrom.

Nach dieser Schilderung besteht kein Zweifel, daß das Reye-Syndrom die Folge einer foudroyant verlaufenden akuten, gelben Leberatrophie ist, und daß deren metabolische Ammoniakintoxikation die Gehirnsymptomatik hervorruft. Die außerordentlich hohen Ammoniakwerte führen auch zu organisch nachweisbaren Hirnschädigungen wie Hirnschwellung, Nekrose von Neuronen und Schwellung von Astrozytenkernen vorzugsweise im Neocortex. Dies erklärt das Anhalten einer Symptomatik des Durchgangssyndroms auch nach Erniedrigung der Blutammoniakwerte in den oberen Normalbereich für einige Tage. In den anatomischen Veränderungen finden die irreversiblen Störungen des Zerebrum und Gehirnstamms mit Dezerebrierungsstarre- und position, rigider Extension der Extremitäten nach schmerzhaften Stimuli ihre Erklärung. Der Nachweis einer virösen oder bakteriellen Genese gelang nicht. Da die jungen Patienten eine außerordentliche schnelle Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes mit Restitution der Leberfunktion haben, die sich im schnellen Abfall des Ammoniakspiegels äußert, so muß die Behandlung des akuten Stadiums eine metabolische ein. Der Harnstoffzyklus ist durch Gabe seiner Metaboliten, insbesondere Arginin und Ornithin anzuregen, die Atemfunktion im Respirator aufrecht zu erhalten, die Ammoniakdialyse durch die sauere Colondialyse zu fördern. Bei Anwendung dieser Richtlinien zur Bekämpfung der metabolischen Ammoniakintoxikation müßten sich die Mortalität und die Anzahl der Sequelae senken lassen.

VI. Kapitel

Hyperamommoniämie beim Rett-Syndrom und bei Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt.

Metabolische Ammoniakintoxikation ist wohl eine der wichtigsten Ursachen von Durchgangssyndromen (69). Bei genetischer Ursache führt sie durch chronischen Verlauf zu hirnorganischen Veränderungen irreversibler Natur, die für eine bizarre Symptomatik entsprechend der Unterschiedlichkeit der Hirnatrophie verantwortlich sind. RETT (97) fand in einem Krankengut von über 6000 hirngeschädigten Kindern bei 22 Mädchen ein durch die gleichartige Symptomatik auffallendes Syndrom. Diese Patienten hatten alle eine Erhöhung des Serumammoniakspiegels bis zum Fünffachen der Norm. Die ausschließliche Gynäkotropie dieser Fälle läßt an einen chromosomal gebundenen Defekt denken. Die außerordentliche Bedeutung von Routineammoniakbestimmungen auch bei Kleinkindern findet seine Berechtigung in der Häufigkeit des Syndroms und seiner schwerwiegenden Folgen. Den 22 Fällen von Mädchen mit chronischer Ammoniakintoxikation auf wahrscheinlich genetischer Grundlage stehen bei 6000 Kindern mit Hirnschädigung im selben Krankengut nur 8 Phenylketonuriefälle gegenüber. Die Anamnese dieser Kinder läßt eine erhöhte Rate von Totgeburten in der Familie erkennen. Vor dem Alter von 9 Monaten wurden die pathologischen Zeichen meist nicht erkannt. Wenn die Kinder noch das freie Gehen erlernen, so kommt es zu seltsam ataktischen Schritten, wobei unter schwankender Verlagerung des Oberkörpers auf das jeweilige Standbein der Gang kurz und rhythmisch wird. Der Gesichtsausdruck ist starr mit leerem Blick, die Patienten lernen nicht sprechen. Der Muskeltonus ist erhöht und teilweise ausgeprägt spastisch. Im Wachzustand kommt es zu gewissen Bewegungsmustern von einem gemeinsamen Typ. Monoton werden die Hände durch Zusammenschlagen bewegt, die Finger kneten und drücken auf eine bizarre Weise und es kommt zu rhythmischen Kratz-, Streich- und

Klopfbewegungen der Hände. Alle Patienten zeigten diffuse pathologische Veränderungen im EEG. Bei 15 Patienten kam es zu epileptiformen Anfällen. Histologisch konnte Nervenzellatrophie mit reaktiver Wucherung der Astrozytenglia nachgewiesen werden. Da die chronische metabolische Ammoniakvergiftung bei Kindern sehr schnell zu irreversiblen hirnorganischen Veränderungen führt, so ist eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung vor allem mit Proteinrestriktion unbedingt erforderlich. Durch die fehlende oder eingeschränkte Möglichkeit der Ausscheidung von Stickstoff des Ammoniaks in Form von Harnstoff kann der Organismus die Stickstoffbilanz bei minimaler Eiweißzufuhr halten. Normale Eiweißzufuhr bedeutet bei diesen Kindern Ammoniakvergiftung durch die metabolisch nicht zu verarbeitende Anreicherung von Stickstoff. Diese Verhältnisse sind im Prinzip bei allen genetischen Harnstoffzyklusenzymdefekten gleich. Die Art des Enzymdefektes beim Rett-Syndrom ist nicht bestimmt worden. Auf Grund der Häufigkeit und der weiblichen Präponderanz lassen sich jedoch vermutungsweise Beziehungen zu den in den beiden folgenden Kapiteln besprochenen Ornithin-Transcarbamylase-Defekten herstellen.

FREEMAN et al. (33) beschreiben einen Fall mit Carbamyl-Phosphat-Synthetase-Mangel. Hier wird also der Harnstoffzyklus gleich zu Beginn behindert (siehe dazu Abb. 21). Die nicht näher spezifizierte Enzymanalyse des Leberpunktats zeigte eine Reduktion von Carbamyl-Phosphat-Synthetase-Aktivität. Die anderen Harnstoffzyklusenzyme waren normal.

In der Familienanamnese fand sich eine deutliche Häufung pathologischer Vorkommnisse, die im nachhinein mit Sicherheit auf Enzymdefekten des Harnstoffzyklus beruhend angesehen werden können. Der Patient wurde nach der 6. Schwangerschaft ausgetragen. Die ersten 3 Schwangerschaften endeten mit Abort. Das vierte Kind starb an

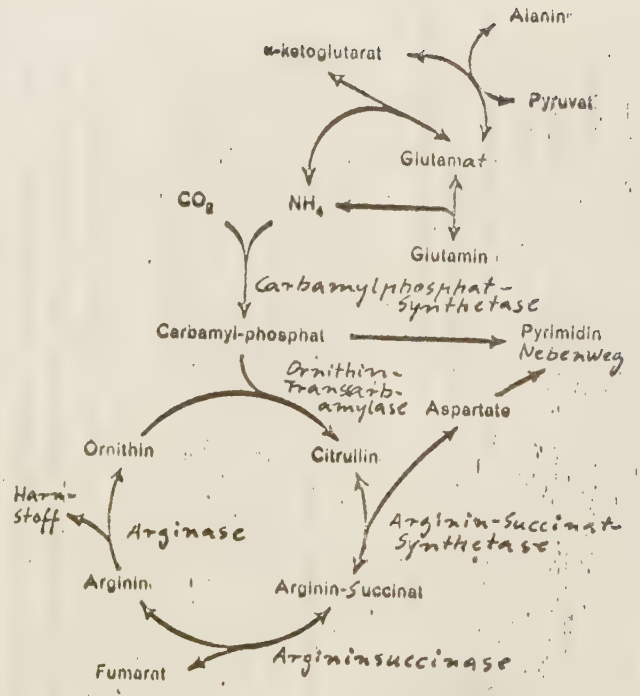


Abb. 21 (nach 65). Wichtige metabolische Beziehungen zum Harnstoffzyklus.

neonatalen Konvulsionen. Das fünfte Kind starb im Alter von 5 Monaten mit ähnlichen Symptomen, wie sie beim hier zu besprechenden Patienten beobachtet wurden. Auch eine mütterliche Großtante und eine mütterliche Tante waren an neonatalen Konvulsionen gestorben.

Bei dem Kind, dessen Geschlecht weiblich war, kam es bereits in der neonatalen Periode zur Komplikation durch unerklärte Hyperbilirubinämie, die jedoch spontan am fünften Lebenstag aufhörte. Bereits am 10. Lebenstag mußte das Kind ins Krankenhaus gebracht werden, da es durch Erbrechen lethargisch, dehydriert und schlapp war. Es wurde festgestellt, daß diese Symptome jedes Mal auftraten, wenn dem Kind seinem Alter entsprechend Milch oder Caseinhydrolysat gegeben wurden. Die Symptome verschwanden schnell nach Gabe von proteinfreier Flüssigkeit, sei es oral oder intravenös. Mit einer Niedrig-Protein-Diät von 1 g Protein/kg Körpergewicht entwickelte sich das Kind und schien in der mentalen Entwicklung normal zu sein.

Dieser Fall zeigt auch eindringlich die Notwendigkeit, große Vorsicht walten zu lassen, wenn es um operative Eingriffe bei Patienten mit irgendwie behinderter Ammoniakentgiftung geht. Als Folge einer Laparotomie, die fettige Leberinfiltration bei normaler portaler Zirkulation als Untersuchungsergebnis hatte, entwickelte das Mädchen eine schwere Ketose, Azidose und Hyperlipämie und starb an diesem Koma mit 5 Monaten.

Während der Perioden mit schwerem Durchgangssyndrom wie Lethargie kam es zu einer starken Erhöhung des Blutammoniaks bis auf 480 µg% NH_3-N und des Liquor-

ammoniakspiegels bis auf 550 µg% NH_3-N. Die Ammoniakspiegel kehrten jedoch in den Normalbereich zurück, wenn die Proteinaufnahme eingeschränkt wurde. Gleichfalls kam es dabei zu einer Besserung des neurologischen Status des Patienten. Plasma-Glycin war erhöht mit 3,4-5,1 mg%. Die anderen Plasma-Aminosäuren waren normal. Die Glycinwerte im Urin waren im Verhältnis zu den anderen Aminosäuren erhöht, jedoch nicht absolut. Die Werte der übrigen Aminosäuren im Urin befanden sich im Normalbereich. Die Harnstoffausscheidung im Urin waren ebenso wie die Harnsäure- und Kreatininausscheidung normal. Die Leberfunktionsproben ergaben normale Werte.

Bei oraler Gabe von isotopmarkiertem N^{15}-Glycin und N^{15}-Ammoniumchlorid wurde der Einbau in Urinammoniak und den Urinharnstoff bestimmt. Es kam nur zu einem geringfügigen Einbau von N^{15} in den Harnstoff, wobei das N^{15} im Ammoniak verlängert erhöht blieb als Zeichen für einen Defekt in der Harnstoffsynthese. Wurde dagegen N^{15}-Citrullin verabreicht, so wurde dies schnell in Harnstoff eingebaut. Durch diesen Versuch konnte also auch bereits in vivo demonstriert werden, daß ein inklompletter Block in der Citrullin-Synthese vorlag.

Die Ketose als Zeichen eines Blocks in der Glukoseverwertung beruht wohl auf der von MARKTHALER (69) diskutierten speziellen Behinderung des Ammoniaks für den Trikarbonsäurezyklus. Die Erhöhung des Blut-Glycins zeigt an, daß dieses als Zwischen- oder Endprodukt eines Teils des toxisch erhöhten Ammoniaks bei behinderter Harnstoffsynthese eine Rolle spielt.

Man hat in dem Fall leider auf die Erprobung der Senkung des Ammoniakspiegels durch Neomycin oral oder intravenöse Argininingabe verzichtet, da man das klinische Bild bereits durch Niedrig-Protein-Diät zufriedenstellend bessern konnte. Die Verhältnisse müssen hier noch genauer untersucht werden.

VII. Kapitel

Klinik beim Ornithin-Transcarbamylase-Defekt

Die Klinik und Biochemie bei Ornithin-Transcarbamylase-Defekt und der daraus resultierenden chronischen Ammoniakintoxikation ist bereits mehrmals untersucht worden und wird in den beiden folgenden Kapiteln dargestellt.

Zunächst werden die Verhältnisse bei zwei Kusinen besprochen, deren Mütter Geschwister waren und wovon die eine Kusine eine eineiige Zwillingsschwester besitzt. Der Übersicht halber werden die Fälle A, B und C genannt. RUSSELL et al. (106) oeschrieben diese Fälle zuerst 1962, LEVIN et al. (65) führten die biochemischen Untersuchungen durch und BRUTON et al. (7) untersuchten die Gehirne der beiden verstorbenen Kusinen.

Im Fall A, einem Mädchen, traten in der 5. Lebenswoche Episoden mit Erbrechen auf, die sich nach und nach immer häufiger einstellten. Nach anfänglichem Kreischen und Agitation folgten Lethargie und Stupor. Das Kind entwickelte sich schlecht. Bis zum Alter von 6 Monaten kam es jedoch zu einer begrenzten mentalen Entwicklung, die danach wieder rückläufig war. Das Sehvermögen nahm auch ab. Der Kopfumfang von 40,4 cm bei der Geburt war im Alter von 15 Monaten nur auf 41,9 cm vergrößert. Das Kind wog bei der Geburt 2,73 kg. Die Wehen waren künstlich eingeleitet worden, weil die Mutter zunehmend schwere Migräne und Erbrechen bekam. Mit zwei Monaten kam das Kind zum ersten Mal ins Krankenhaus. Hier machte es einen ziemlich lebhaften und gut ernährten Eindruck. Alle Untersuchungen sowie die Röntgenuntersuchung des Darmes waren normal. Mit 5 Monaten kam es zu Nahrungsverweigerung und gelegentlichem Zittern der Füße. Mit 6 Monaten wog das Kind nur 6,5 kg gegenüber normal 7,94. Mit 9 Monaten konnte es nicht ohne Hilfe aufstehen und ver-

suchte dies auch gar nicht von selbst. Das Mädchen hatte auch eine schlechte Kontrolle über ihren Kopf. Es wurde eine hintere Gastroenterostomie durchgeführt, da man meinte, daß das beständige Erbrechen und die mangelnde Entwicklung auf eine duodenojejunale Obstruktion zurückzuführen seien. Das klinische Bild verbesserte sich jedoch nicht. Mit 15 Monaten kam das Mädchen wieder ins Kinderkrankenhaus. Es nahm offensichtlich seine Umgebung nicht wahr, jedenfalls reagierte es nur auf sehr helles Licht. Der Kopfumfang betrug nur 42 cm gegenüber normal 47 cm. Die Leber war 4-5 cm unter dem rechten Rippenbogen zu palpieren. Ein Pneumenzephalogramm zeigte eine Erweiterung der Sulci und erhebliche Dilatation der lateralen Ventrikel. Ein EEG zeigte eine diffuse, rhythmische Aktivität asymmetrisch in den beiden Hemisphären. Der Ammoniakspiegel war bei normaler Proteinkost extrem erhöht und lag im Blut bei 980 µg% NH_3-N und im Liquor cerebrospinalis bei 360 µg% NH_3-N. Im Liquor liegt der Normalwert bei ungefähr 10 µg% NH_3-N. Die Krankheitsepisoden wiederholten sich alle paar Wochen und dauerten mehrere Tage. Sie begannen mit Blässe, Apathie und Appetitlosigkeit. Dann erbrach das Mädchen auch manchmal explosiv und schrie heftig. Es hielt sich dabei die Stirn mit den Händen. Danach kam es progressiv zu Lethargie und Stupor. Die Muskeln, die bei Beginn des Durchgangssyndroms erst hypotonisch waren, wurden hypertonisch mit Extensorspasmus, Opisthotonus und Trismus. Die Sehnenreflexe waren verstärkt und es kam bilateral zu Fersenkloni. Die Mutter bemerkte, daß die Krankheitsattacken schwerer waren nach Suppen und fleischhaltigen Mahlzeiten als nach Gabe von Zuckerwasser. Diese Beobachtung konnte bestätigt werden. Die Verringerung der Proteineinnahme auf 0,5 g/kg Körpergewicht/die erniedrigte den Blutammoniakspiegel innerhalb von 24 Stunden auf unter 100 µg% NH_3-N und den im Liquor auf 29 µg% NH_3-N. Das Kind wurde danach lebhafter und kräftiger. Die Proteinaufnahme wurde aufrechterhalten bei ungefähr 1g Protein/kg/die. Die episodischen Krank-

heitsattacken wiederholten sich jedoch, teils im Zusammenhang mit Infektionen. Das Mädchen verblieb jedoch schwer retardiert, sowohl geistig als auch physisch. In ihren letzten Lebensmonaten stieg der Blutammoniakspiegel wieder stark an und erreichte kurz vor ihrem Tod 930 µg% NH_3-N. Das Mädchen starb im Status epilepticus im Alter von 6 Jahren.

Fall B, ein Mädchen, war Kusine von Fall A und besaß eine offensichtlich eineiige Zwillingsschwester. Die Geburt fand zwei Wochen vor dem errechneten Termin statt. Das Mädchen wog 2,52 kg. Unter der Schwangerschaft litt die Mutter stark an Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwäche. Die frühe Entwicklung war langsam. Bis zum Alter von 3 Jahren nahm das Kind ständig an Gewicht zu. Ihr erstes Wort sagte sie mit einem Jahr. Erst mit 14 Monaten lernte sie, sich aufzusetzen. Erst mit 21 Monaten begann sie zu krabbeln. Die Entwicklung ihrer Zwillingsschwester war gleichermaßen verlangsamt. Mit 3,5 Jahren bekam sie Kreischattacken, die eingeleitet wurden durch einen schrillen, tierartigen Schrei durch offensichtlichen Schrecken. Die Pupillen waren dilatiert und manchmal bestand vorübergehend Doppelsehen oder auch Blindheit. Das Mädchen war auch taub. Nach mehrstündigem Gekreische folgten Lethargie oder Stupor. Die Attacken wiederholten sich im Intervall von Wochen oder auch mehreren Monaten. Allmählich wurde das Erbrechen dabei zum dominierenden Symptom. Die Entwicklung des Kindes blieb hinter der seiner Zwillingsschwester zurück. Mit 6 Jahren war seine intellektuelle Kapazität nur so groß wie die eines normalen drei bis dreieinhalbjährigen Kindes. Ihre Höhe und ihr Kopfumfang waren geringer als der ihrer Schwester. Der Kopfumfang maß nur 51 cm. Das EEG zeigte diffuse Abnormalität ohne jeden oder mit nur spärlich entwickeltem alpha-Rhythmus. Es bestand eine generalisierte Aktivität von 3-6 Wellen/sec mit im allgemeinen größerer Amplitude in den anterioren Ableitungen. Das Pneumenzephalogramm zeigte leichte

Anzeichen für zerebrale Atrophie.

Bei der klinischen Untersuchung machte das Kind einen gesund aussehenden Eindruck. Es hatte jedoch erweiterte Gesichtsvenen und spider-Nävi an der unteren Lippe sowie einige Palmarerytheme. Die Leber hatte feste Konsistenz; sie war 11 cm unter dem rechten Rippenbogen palpierbar. Die Sehnenreflexe waren lebhaft. Die Pupillen reagierten träge auf Licht. Mit ungefähr vier Jahren zeigte das Mädchen eine Abneigung gegen Nahrung mit hohem Proteingehalt. Der Ammoniakspiegel im Blut lag bei normaler Proteineinnahme bei 1000 µg% NH_3-N und im Liquor bei 320 µg% NH_3-N. Die Kondition des Mädchens verbesserte sich sehr stark, nachdem die Proteinaufnahme auf etwa 0,5 g/kg Körpergewicht/die reduziert wurde. Es kam danach auch zu einer leichten Zunahme des Knochenwachstums. Im 8. Lebensjahr wurde die Proteindiät vermehrt. Kurz danach stieg die Blutammoniakkonzentration auf 1200 µg% NH_3-N und der Ammoniak im Liquor auf 540 µg% NH_3-N. Das Kind entwickelte einen Status epilepticus und starb.

Fall C, die Zwillingsschwester von Fall B, hatte eine etwas langsamere Entwicklung, jedoch im normalen Rahmen. Sie ist bei guter Gesundheit und hat normale Intelligenz. Bei der Untersuchung mit 6 Jahren waren die biochemischen Werte innerhalb der Normalgrenzen mit Ausnahme für Blutammoniak, der mit 93 µg% NH_3-N bereits leicht erhöht war. Die Urinexkretion von H^+-Ionen erfolgt zu 68 % als Ammoniumion. Der Ammoniakspiegel und Glutaminspiegel im Liquor cerebrospinalis waren erhöht mit 73 µg% respektive 7,0 mg%.

Die Sektion von Fall A geschah 10 Stunden nach dem Tod. Die Leiche wog 7,45 kg, der Kopfumfang war 45,1 cm, die Leber war nicht palpierbar. Ihre Lunge wog 95 g. In allen Lungenlappen gab es ausgedehnte Zusammenbrüche der Lobuli; die Lungenschnittfläche war blutig und man konnte eine geringe Menge schaumiger Flüssigkeit durch Druck ausstreichen. Mikroskopisch zeigte sich

akute Bronchiolitis. Die Leber war makroskopisch normal, mikroskopisch fanden sich Vakuolen in den Parenchymzellen, wahrscheinlich bedingt durch herausgelöstes Glykogen. Der portale Trakt war normal.

Bei der Untersuchung des zentralen Nervensystems waren Schädel und Dura mater normal. Das Gehirn wog 295 g gegenüber normal 1240 g, war sehr klein und die zerebralen Hemisphären waren wenig mehr als Taschen von Leptomeninx. Die frontalen Lobuli bestanden aus dünnem, durchscheinendem Gewebe, Reste des Cortex konnten nur an der orbitalen und medialen Oberfläche identifiziert werden. Die präzentralen und postzentralen Gyri waren besser erhalten, aber doch gleichfalls eingesunken. Die temporalen und okzipitalen Lappen waren fast völlig ersetzt durch verdickte Leptomeninx. Der Uncus und Gyrus parahippocampi waren zu beiden Seiten sehr eingeschrumpft. Das Corpus callosum war eine dünne, durchscheinende Schicht von ungefähr 1 mm Dicke. Der Traktus olfaktorius und die Nervi optici waren erhalten, jedoch klein. Die großen zerebralen Gefäße hatten dünne Wände, aber waren gesund. Die Corpora mammillaria waren in den Boden des Hypothalamus eingesunken, der leicht gewölbt war. Ein coronaler Schnitt zeigte die große Dilatation der lateralen und des dritten Ventrikels sowie die fast komplette Destruktion des zerebralen Cortex und der Substantia alba. Dies illustriert Abb. 22. Der Nucleus caudatus war an beiden Seiten weniger zerstört als der Nucleus lentiformis und der Thalamus, die schwerstens atrophiert waren. Vom Hippocampus war noch ein verkümmerter Rest sichtbar. Die Empfindlichkeit des Neocortex bei chronischer Ammoniakvergiftung zeigt sich in seiner ausgeprägten Destruktion,

Abb. 22 (nach 7). Fall A. Coronalschnitt des Gehirns, das fast vollständig im zerebralen Kortex und der benachbarten weißen Substanz destruiert ist.

während demgegenüber der Hirnstamm und das Cerebellum wohl verkleinert waren, aber im übrigen makroskopisch keine Abnormität zeigten. Der Aquaeductus cerebri und der vierte Ventrikel waren nicht dilatiert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde festgestellt, daß die Leptomeningen generalisiert eine mäßig starke kollagenöse Verdickung aufwiesen. Die meningealen und intracerebralen Gefäße waren normal. Der Cortex war in beiden Hemisphären deutlich verschwunden und wies viele kleine zystische Aussparungen mit nekrotischen Überbleibseln auf. Die meisten Nervenzellen waren zerstört und das Verbliebene eingesunken und dunkel gefärbt. Nur wenige größere Neuronen in den Überresten des motorischen Cortex schienen normal. Beide Hippocampi zeigten extensive neuronale Degeneration und fibröse Gliose. Der größte Teil des Zentrum ovale war zerstört und in den Überresten der weißen Substanz gab es viel Neutralfett und Lipophagen. Ein besonders bemerkenswertes Bild bot sich in den Astrozyten. Diese waren im Bereich des gesamten zerbralen Cortex und der weißen Substanz zum großen Teil zerstört. Sie zeigten große, durchscheinende Kerne, die an die Alzheimer Typ II Glia gemahnten. Da genau dieselben Veränderungen auch im Versuch bei chronischer Ammoniakintoxikation und bei der Ecksohen Fistel beobachtet (69) werden konnten, so handelt es sich wohl um eine spezifische Ammoniakgiftwirkung, die etwas zur Erklärung des unklaren Morbus Alzheimer beizutragen vermag.

Auch in den Basalganglien fanden sich viele Astrozyten vom Typ der Alzheimer Typ II Glia, wenn auch der Nucleus caudatus mit vielen normalen Neuronen relativ

gut erhalten war. Putamen und Globus pallidus waren schwer degeneriert und enthielten nur wenige eingefallene Nervenzellen, die von vielen großen astrozytenähnlichen Kernen umgeben waren.

Der Thalamus zeigte extensiven Neuronenverlust und starke Astrozytenproliferation. Das Corpus geniculatum externum war bemerkenswerterweise besser erhalten als das umgebende Gewebe.

Mittelhirn, Pons und Medulla waren klein und enthielten viele Alzheimer Typ II Astrozyten. Anzeichen für Myelindestruktion fanden sich nicht.

Die cerebellaren Strukturen waren gut erhalten, ausgenommen im Vermis superior, wo die Granula-schicht dünner war mit Verlust der Purkinjezellen und leichter Myelindestruktion in der darunterliegenden weißen Substanz. Die Bergmannglia war außerordentlich stark und vom Alzheimer Typ II.

Die Purkinjezellen waren offensichtlich normal.

In den Nuclei dentati gab es sehr viele ähnliche Astrozyten und neuronale Destruktion. Die Cauda spinalis wurde nicht untersucht.

Die Sektion von Patient B zeigte folgendes. Die rechte Lunge wog 165, die linke 130 g. Beide zeigten eine größere Anzahl von pleuralen Bullae mit etwa 1 cm Durchmesser, speziell über der anterioren und lateralen Seite der Lungenlappen. Mikroskopisch waren viele Alveoli kollabiert, während andere eine ödematöse Flüssigkeit, die mit Luft durchmischt war, enthielten. Die Leber wog 635 g. Sie war bleich, aber von normaler Konsistenz. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine mäßige fettige Veränderung in den Leberzellen.

Der portale Trakt war normal.

Das Gehirn hatte ein normales Gewicht von 1230 g. Die Leptomeningen waren normal. Beide Hemisphären waren geschwollen und die Gyri parahippocampi leicht gerieft. Coronale Schnitte zeigten keine Abnormität. Das vordere Horn der lateralen Ventrikel war leicht dilatiert. Der dritte Ventrikel war normal, ebenso Hirnstamm und das Cerebellum.

Die auffälligste Abnormität bei der histologischen Untersuchung des Gehirns war die Anwesenheit von vielen Alzheimer Typ II Astrozyten überall in den Hemisphären. Der Verlust von Nervenzellen konnte nicht nachgewiesen werden, aber viele Neuronen in Cortex und der tieferen grauen Substanz erschienen zusammengesunken und waren dunkel gefärbt als Zeichen für degenerative Erscheinungen. Die weiße Substanz des Zentrum ovale erschien normal myelinisiert. Hirnstamm, Cerebellum und chorda spinalis enthielten viele Alzheimer Typ II Glia-Zellen, aber erschienen sonst normal.

LEVIN et al. (63) berichten über einen anderen Fall eines Mädchens mit Ornithin-Transcarbamylase-Defekt, der auch bei seiner Mutter ziemlich ausgeprägt vorlag, während der Vater auch genotypisch gesund war.

Das Mädchen, Fall D, wog bei der Geburt 3,24 kg, hatte eine Länge von 50,8 cm und einen Kopfumfang von 37,4 cm. Es wurde drei Wochen lang mit Brustmilch ernährt und bekam dann getrocknete Kuhmilch. Daraufhin erbrach das Mädchen nach jeder Mahlzeit und kam im Alter von 3,5 Monaten wegen des permanent persistierendes Erbrechens ins Krankenhaus.

Hier gab man zur Bestimmung der Wasserstoffionen-Clearance auf zwei Tage verteilt 0,9 g Ammoniumchlorid. Nach der letzten Dosis verweigerte das Mädchen die Nahrung, wurde zunehmend mehr müde, hypotonisch und mild dehydriert. Die Leber vergrößerte sich auf 4 cm unter der rechten Kurvatur. 12 Stunden später wurde das Mädchen tief komatös. Liquor und Augenfundi waren normal. Das Mädchen verblieb zwei Tage im Koma. Im Anschluß daran bekam das Mädchen klonische Konvulsionen der Extremitäten, Phasen von Apnoe und Muskelzuckungen von steigender Stärke und Frequenz, die sich zu einem Stadium kontinuierlicher, myoklonischer Zuckungen des ganzen Körpers entwickelten. Das EEG zeigte multiple fokale Abnormitäten, die auf weitverbreitete Störungen schließen ließen. Ein Maximum dieser Störungen wurde in der rechten hinteren, frontalen Region beobachtet. Innerhalb von 3 Tagen verschwanden diese Konvulsionen und die Leber ging in der Größe wieder zurück. Nach Wiedereinsetzen der Milchdiät in vollem Umfang sieben Tage später kam es erneut zu einer gleichen Episode, wobei das EEG eine beträchtliche zusätzliche Verschlechterung zeigte mit generalisierter Abflachung und großer Verminderung der zerebralen Aktivität. Nach parenteraler Gabe von Elektrolyten verbesserte sich der Zustand nach drei Tagen.

Der Blutammoniak war außerordentlich hoch und lag im fastenden Zustand bei 865 µg% NH_3-N und nach oraler Belastung mit 5 g Protein in Milchnahrung bei 1240 µg% NH_3-N. Im Liquor fanden sich dabei im letzten Fall 435 ug% NH_3-N.

Mit fünf Monaten war das Kind spastisch und es bestand milder Opisthotonus. Die Pupillen reagierten nur träge auf Licht. Sehvermögen und Hörvermögen waren eingeschränkt. Das EEG zeigt einen noch größeren Mangel an zerebraler Aktivität in fast allen Gebieten als vorher. Dies darf als Zeichen einer schweren organischen Neuropathie als Folgeerscheinung der chronischen metabolischen Ammoniakintoxikation gewertet werden. Nach Gabe einer Niedrig-Protein-Diät von 6 g/die gelang es, den Nüchternblutammoniakspiegel auf 60 µg% NH_3-N zu halten. Nachdem festgestellt wurde, daß durch Gabe von Zitronensäure die Erhöhung des nach Proteingabe auftretenden Blut-NH_3-N-Anstiegs effektiv reduziert wurde, so stabilisierte man die Diät auf 6 g Protein und 3 g Citronensäure täglich, was in 6 Portionen verabreicht wurde. Die Citronensäure wurde unmittelbar vor den Mahlzeiten gegeben. Bei dieser Diät blieben die Ammoniak-Werte im Blut nur wenig oberhalb der oberen Grenze der Norm, wie das Verlaufschema in Abb. 23 zeigt, und die Patientin D nahm wieder an Gewicht zu, wie in Abb. 24 demonstriert wird.

Im Alter von 8 Monaten zeigte sich eine geringfügige klinische Besserung. Die Patientin konnte dem Licht folgen und schrie nach Nahrung. Sie war jedoch stark spastisch und lag in einer milden Opisthotonusposition mit zusammengepressten Händen. Ihr EEG zeigte starke organische Gehirnstörungen. Bei einer Operation zur Gehirnbiopsieentnahme konnte man sehen, daß das Gehirn sehr stark in der Größe reduziert war.

Die histologische Untersuchung des Gehirns zeigte deutliche Zerstörung des zerebralen Cortex mit Proliferation von Astro-

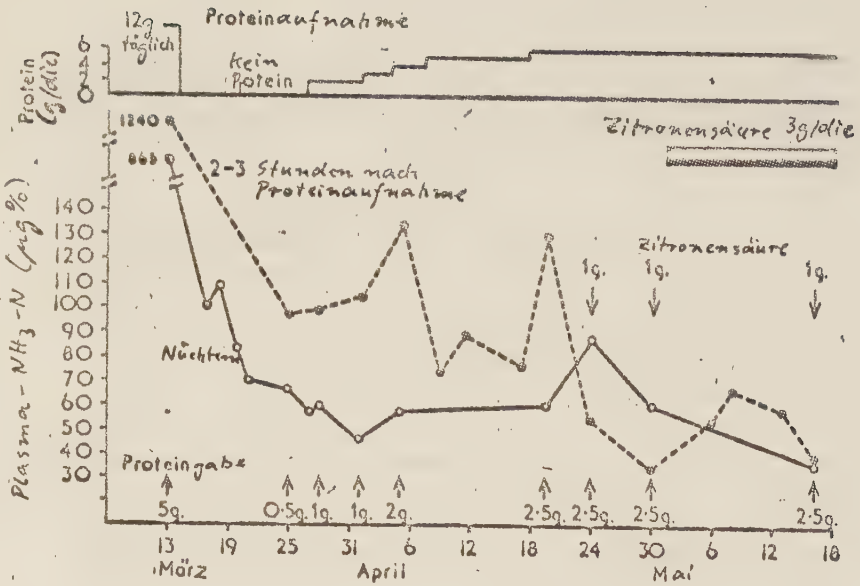


Abb. 23 (nach 63). Fall D. Wirkung verschieden großer Proteinaufnahme mit und ohne orale Zitronensäuregabe auf den Plasmaammoniakspiegel. Erniedrigung durch Proteinerniedrigung oder in der postprandialen Phase bei Gabe von Zitronensäure.

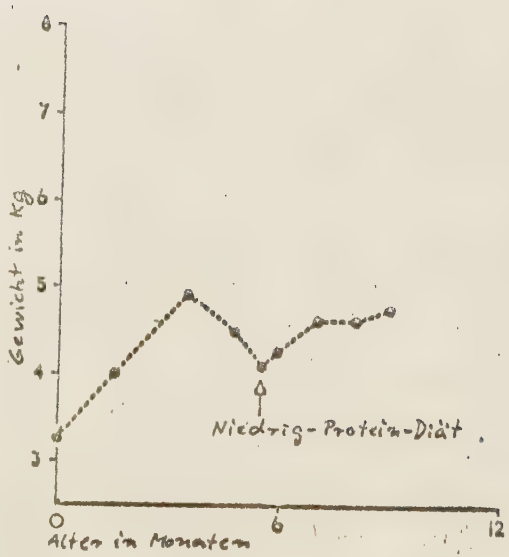


Abb. 24 (nach 63). Fall. D. Gewichtszunahme bei Niedrigproteindiät.

zyten und Lipophagen. Der Kopfumfang hatte seit dem 5. Lebensmonat nicht mehr zugenommen.

Sehr interessant ist die Mutter von Fall D. Sie war normal. Bei der Geburt wog sie 2,9 kg. Bis zum Alter von 10 Monaten wurde sie mit Brustmilch ernährt und erst mit fast 3 Jahren vollständig entwöhnt. Diese ungewöhnlich lange Zeit der Brustmilchernährung beruhte darauf, daß sie Kuhmilch und Proteinnahrung ablehnte. Diese Aversion gegen normale Proteindiät hat sie beibehalten. Ihre Diät enthält nun weniger als 0,5 g Protein/kg Körpergewicht/die. Sie mag kein Fleisch, keine Milch oder das Weiße von Eiern, nimmt aber Fisch in kleinen Mengen zu sich. Beim Essen von Nahrung mit hohem Proteingehalt fühlt sie sich lethargisch und erbricht oft.

Mit 21 Jahren gebar sie Fall D, mit 23 Jahren wog sie 50,8 kg. Sie ist 154 cm groß. Es besteht keine Lebervenengrößerung oder Abnormität des Zentralnervensystems. Sie scheint sowohl physisch als auch psychisch normal zu sein. Eine andere Behandlung als die Empfehlung der Fortsetzung der Niedrigproteindiät erscheint nicht nötig.

Zur weiteren Familienanamnese von Fall D ist zu sagen, daß die mütterlichen Großeltern gesund sind; dasselbe gilt für einen älteren Onkel und eine Tante, beide mütterlicherseits. Ein Onkel mütterlicherseits starb mit 3 Jahren, wie gesagt wird, an Gelbsucht. Der Großvater väterlicherseits leidet an Migräne. Dessen Bruder wiederum starb im Alter von 10 Tagen an ungeklärter Ursache.

Ein letzter Fall E eines Mädchens mit Ornithin-Transcarbamylase-Defekt soll angeführt werden. HOPKINS et al. (51) berichten darüber. Mit 10 Monaten kam es in die Klinik wegen Erbrechens, Reizbarkeit und langsamer

Entwicklung. Die Schwangerschaft war normal verlaufen, abgesehen von einem möglichen Rubella-Kontakt im dritten Monat. Das Geburtsgewicht war 3,25 kg. Die physische Entwicklung und die Motorik waren normal bis zum 7. Lebensmonat, wenn auch retrospektiv das verspätete Lächeln im dritten Monat auffiel. Das Mädchen wog mit 7 Monaten 8,28 kg, war doch etwas schlapp. Zu dieser Zeit wurde es von der Brust entwöhnt und bekam daraufhin eine erhöhte Irritabilität, Schlappheit,häufiges Erbrechen und Gewichtsabnahme.

Bei der Untersuchung mit 10 Monaten fiel die Hypotonie auf. Das Kind wog 7,77 kg und hatte einen Kopfumfang von 44 cm. Das Gesicht machte einen myopathischen Eindruck, die Zunge war groß und protuberant. Die Spontanbewegung der Extremitäten war herabgesetzt; gleichzeitig bestand eine ziemlich schwere Hypotonie der Stamm- und Extremitätenmuskulatur. Der Augenhintergrund war normal, die tiefen Sehnenreflexe waren innerhalb normaler Grenzen. Die Leber war weich, vergrößert, 4 cm unterhalb der rechten Kurvatur zu palpieren. Es wurde eine gründliche Untersuchung vorgenommen, allerdings ohne Ammoniakmessung, die keine adaequate Diagnose ergab. Das EEG wurde als normal bezeichnet. Es bestand eine milde respiratorische Alkalose mit ph 7,48, pCO_2 27 mm Hg, Basenüberschuß 0 Milliäquivalent/l. Die chromatographische Untersuchung des Urins zeigte eine Vermehrung von Glutamin und Glutaminsäure.

Mit 13 Monaten wurde das Kind erneut untersucht, da sich die Symptomatik nicht gebessert hatte. Das Gewicht war auf 6,72 kg gefallen, der Muskelschwund insbesondere des Musculus quadriceps femoris sehr deutlich ausgeprägt. In der

ersten zwei Wochen der Beobachtungszeit war das Kind desinteressiert, erbrach zwischendurch und verlor mehr Gewicht. Als daraufhin eine hohe Proteindiät begonnen wurde, wurde das Mädchen völlig ruhelos. Es kam zu einer rapiden Verschlechterung ihres Wachzustandes und das Mädchen kam in ein tiefes Koma. Dieses hielt 24 Stunden an. Hierbei entwickelte sich eine Hypertonie der Muskulatur. Die Sehnenreflexe waren lebhaft.Es traten multifokale Kloni an den Extremitäten auf, besonders auf der rechten Seite. Fontanellen und Augenhintergrund blieben normal. Die Leber war 6 cm unter der rechten Kurvatur zu palpieren. Die Respiration war keuchend und das Mädchen war moribund. Nach nicht näher beschriebener intravenöser Therapie verringerte sich die Tiefe des schwersten Durchgangssyndroms nach 3 Tagen allmählich, sodaß das Mädchen hier auf schmerzhafte Stimuli antwortete und nach einer Woche sich wieder spontan bewegte. Hier mußte man eine Trucus-Ataxie konstatieren. Das Kind erkannte auch nicht seine Eltern und folgte bewegten Objekten nicht mit den Blicken. Als man wieder mit der oralen Ernährung begann, kam es zu einer zweiten komatösen Periode, die durch Ruhelosigkeit und Kreischen eingeleitet wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Hyperammoniämie durch Blutammoniakmessungen entdeckt. Es ergaben sich Werte von 430-730 µg% NH_3-N im Blut. Die Pneumenzephalographie zeigte milde bis moderate allgemeine Ventrikeldilatation, besonders im dritten Ventrikel. Dieser hatte eine Weite von 10 mm. Auch die Cornua temporalia waren erweitert. Das EEG zeigte eine starke Erniedrigung der Amplitude und damit der Aktivität. Die fast flache Ableitung wurde nur unterbrochen von Intervallen mit delta-Wellen

von niedriger Amplitude.

Bei einer Diät von 1100 kal und 1,5 g Protein/kg/die sowie oraler Neomycingabe für eine Woche fiel der Blutammoniak in den nächsten zwei Wochen auf 100 µg% NH_3-N und blieb einen Monat auf diesem Niveau. Der Liquor-Ammoniak lag bei 210 µg% NH_3-N zu der Zeit, in der der Blutammoniakspiegel 225 µg% NH_3-N betrug. Innerhalb der nächsten zwei Monate fiel der Blutammoniak weiter auf 56 µg% NH_3-N im Blut und 38 µg% NH_3-N im Liquor. Der Blutharnstoff lag dabei bei 6 mg%. Das Kind nahm wieder zu, wurde wacher und verblieb nicht länger irritabel. 4 Monate nach Beginn dieser Niedrigproteindiät konnte das Mädchen bei nur leichter Unterstützung laufen. Einen Monat nach Einsetzen der Behandlung erkannte das Mädchen wieder seine Eltern. Eine Schwellung des Nervus opticus blieb 6 Wochen bestehen. Die Leber kehrte wieder zu ihrer normalen Größe zurück, die Leberfunktionstests waren normal mit Ausnahme von leicht erniedrigtem Serumprotein mit 5,5 g%. Das EEG zeigte einen Monat nach Niedrigproteindiät ein relativ normales Muster, das leider nicht näher beschrieben ist.

Mit 18 Monaten wurde an der Patientin eine Operation zur Gewinnung einer Leberbiopsie in voller Anäesthesie vorgenommen. Die Operation verlief komplikationslos. Das Mädchen kam aber 12 Stunden nach der Operation unter dem Zeichen von Erbrechen ins Koma. Hier wurde ein Ammoniakblutspiegel von 1000 µg% NH_3-N gemessen, während er vor der Biopsienahme auf 72

µg% NH_3-N lag. Der Blutharnstoffspiegel war auf 28 mg% gestiegen. Das Mädchen war dehydriert, hatte Azidose, Konvulsionen und lag im schwersten Durchgangssyndrom, dem tiefen Koma. Nach Beginn der intravenösen Behandlung mit 5-%-iger Dextrose in 1/4-isotonischer Salzlösung und Bikarbonat-Zusatz fiel der Blutammoniak auf 670 µg% NH_3-N, stieg jedoch am Tag darauf wieder auf 1970 µg% NH_3-N. Die Patientin war zu Beginn des Komas mit anabolen Steroiden behandelt worden. Diese Maßnahme hatte sicher keinen günstigen Effekt.

54 Stunden nach der Operation kam es zu Blutammoniakwerten von 1970 µg% NH_3-N (siehe Abb. 25 und 26) und man begann mit einer Peritonealdialyse, die HERRIN et al. (50) näher beschreiben. Man benutzte 1,5 %ige Dextroselösung, die 6 Milliäquivalent/l KCl enthielt und tauschte 400 ml, was 40 ml/kg Körpergewicht entsprach, in einstündigen Zyklen aus. Die Wirkung auf den Blutammoniak geht aus Abb.(28)hervor.

Der Blutammoniakspiegel fiel nach 4 Stunden auf 800 µg% NH_3-N. Hier zeigte das Mädchen eine Antwort auf schmerzhafte Stimuli. 12 Stunden später hatte sich der Blutspiegel erneut erniedrigt. Bei 640 µg% NH_3-N hatte sich der klinische Status erneut geringfügig verbessert. Für kürzere Zeit konnte die Patientin aus dem Respirator genommen werden. Ohne ersichtlichen oder angebenen Grund verschlechterte sich die Patientin darauf, wurde zyanotisch und azidotisch, weshalb man die Respiratorbehandlung wieder aufnahm. Nach 36 Stunden fiel der Blutammoniak auf 330 µg% NH_3-N. Nach Unterbrechung der Dialyse,

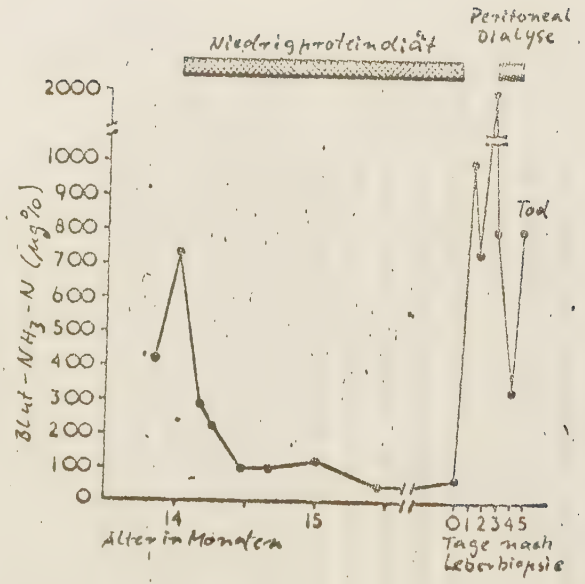


Abb. 25 (nach 51). Rückgang der ausgeprägten Hyperammoniämie bei Niedrig-Proteindiät. Starker Wiederanstieg nach Leberbiopsie und danach wiederum nach Aussetzen der Peritonealdialyse.

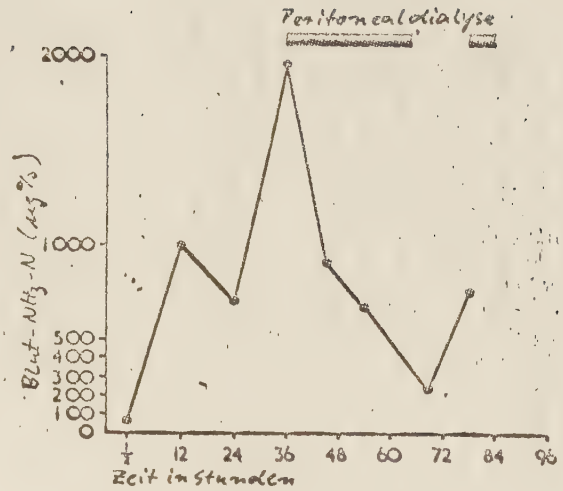


Abb. 26 (nach 50).
Wirkung der Peritonealdialyse auf den Blutammoniakspiegel. Auf der Abszisse Zahl der Stunden nach der Leberbiopsie.

wobei der Katheter in situ gelassen wurde, stieg der Blutammoniak schnell auf 780 µg% NH_3-N. Trotz erneuter Dialyse kam es zu keiner klinischen Verbesserung mehr und die Patientin starb 10 Stunden später. Dieses Beispiel zeigt eindringlich, daß jede starke Belastung durch Operation mit Eiweißzerfall und voller Anäesthesie mit Besetzung der Leberentgiftungskapazität bei Patienten mit verminderter Ammoniakentgiftungsmöglichkeit verschiedener Genese zur Auslösung des Koma hepaticum führen kann. Retrospektiv läßt sich wohl sagen, daß anabole Steroide in diesem akuten Geschehen auf keinen Fall Nutzen bringen können. Die Unterbrechung der Respiratorassistenz und der Dialyse nach den geringen Zeichen der Besserung war ein Wagnis gewesen. Es zeigte sich denn auch im rapiden Wiederansteigen des Blutammoniaks und der deraus zu schließenden metabolischen Ammoniakvergiftung, daß der Körper nicht in der Lage war, sein metabolisches Gleichgewicht wieder zu stabilisieren.

HOPKINS et al. (51) beschreiben die Pathologie von Fall E. Die histologische Untersuchung des Leberpunktats zeigte diffuse Verfettung und eine Anhäufung von Glykogen besonders in den zentrilobulären Zellen. Einige Mallo nuclei waren zu finden. Es bestand eine geringgradige portale Fibrose, Gallengangsproliferation und sparsame infiltrierende Inflammation.

Bei der Nekropsie wog die Leber 485g gegenüber normal etwa 500g. Das histologische Untersuchungsergebnis war ähnlich wie im Biopsiebefund, jedoch waren die fettigen Verän-

derungen stärker ausgedehnt und die Glykogenanhäufung weniger auffällig. Man stellte einen frischen Infarkt in der Hypophyse fest. Das Gehirn wog 1265 g gegenüber normal ungefähr 950 g. Das Gehirn war extrem erweicht. Die Neuronen des zerebralen Cortex und der Basalganglien zeigten Chromatolyse. Viele Astrozytenkerne waren leicht vergrößert mit 12-15 μ Durchmesser und vakuolisiert. Es bestand eine Neuronenlysis in der cerebellaren internen Granularschicht. Purkinjeneuronen zeigten Chromatolyse.

VIII. Kapitel

Biochemie beim Ornithin-Transcarbamylase-Defekt.

LEVIN et al. (65) untersuchten die Biochemie der drei im vorstehenden Kapitel in ihrer klinischen Symptomatik beschriebenen Patienten A, B und C und nahmen auch Untersuchungen an ihren Eltern vor.

Bei den Patientinnen A und B waren im Plasma Natrium, Kalium, Chlorid, Glukose, Cholesterol, Calcium, Magnesium, Phosphor, Phosphatase, Proteine, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure und Cäruleoplasmin innerhalb der Normalgrenzen. Der Blut-ph war leicht erhöht oder im oberen Bereich der Norm, das Plasmabikarbonat war manchmal leicht erniedrigt. Der Blutharnstoff war gewöhnlich niedrig und lag zwischen 9 und 29 mg%. Reststickstoff 23-34 mg%. Die Leberfunktionsproben verliefen normal. Die Transaminasewerte waren durchwegs leicht erhöht. Der Aminosäurestickstoff des Urins war immer oberhalb der Normalgrenze von 2% des totalen Stickstoffs, manchmal sogar über 7%. Die Papierchromatographie zeigte, daß das Glutaminband verstärkt war.

Bei Patient A war die Wasserstoffionenclearance der Nieren normal. Der Teil der Wasserstoffionen, die als titrierbare Säure ausgeschieden wurden, war nahezu gleich Null, als Ammoniumion dagegen fast 100%. Um die Möglichkeit auszuschließen, daß etwa eine Unfähigkeit der Nierentubuli Phosphorsäure auszuscheiden vorlag, gab man intravenös gepuffertes Natriumphosphat. Vor der Infusion lag der Urin-ph bei 6,8 und der Teil der Wasserstoffionen, die als Ammoniumionen ausgeschieden waren, bei 91,5 %. Während der Infusion sank der Urin-ph auf 5,3 und obwohl der Teil der Wasserstoffionen, die mit Ammoniumionen ausgeschieden waren, nur noch 40 % betrug, so ist dies immer noch doppelt so viel als normal. Damit konnte gezeigt werden, daß keine Einschränkung der Ausscheidungsfähigkeit des Tubulussystems vorlag.

Bei Patient B war die Wasserstoffionen-Clearance normal; 94 % der gesamten Wasserstoffionen wurden mit dem Ammonium ausgeschieden. Die Ausscheidung von Ammonium blieb immer oberhalb der Normalgrenze von 12 % des Gesamt-Stickstoffs.

Bei Patient A variierten die Ammoniakstickstoffspiegel im Blutplasma und Liquor cerebrospinalis in einem weiten Bereich. Anfangs, bei normaler Proteinaufnahme, waren die Spiegel sehr hoch bei 980 µg% NH_3-N im Blut und 360 µg% NH_3-N im Liquor. Bei drastischer Reduzierung der Proteindiät sank der Blutammoniakspiegel auf 118-143 µg% NH_3-N und auf 20 µg% NH_3-N im Liquor. Hier hatten sich die Werte dem oberen Normalwertsbereich doch sehr gut genähert. Während der letzten Lebensmonate stieg der Plasmaammoniakspiegel wieder sehr stark an und lag, bestimmt mit der Ionenaustauschmethode, die an sich niedrige Werte ergibt, zwischen 119 und 930 µg% NH_3-N. Der höchste Wert wurde kurz vor dem Tod gemessen. Bei Gabe einer einzigen Proteinmahlzeit stieg der Plasmaammoniakspiegel sehr stark an. Siehe Tab. IL

Patient B hatte am Anfang sehr hohe Blutammoniakwerte mit 1020 µg% NH_3-N, die durch niedrige Proteinaufnahme auf den Normalwertsbereich reduziert wurden. Durch Änderung der Proteindiät stieg der Spiegel auf 850 µg% NH_3-N kurz vor dem Tod, gemessen mit der Ionenaustauschmethode. Der Ammoniakspiegel im Liquor lag bei zwei Gelegenheiten bei 270 und 540 µg% NH_3-N.

—	Protein (g.)	Plasma-NH_3-N µg%				
		Nüchtern	1½ h.	2½ h	4 h.	5 h
Patient A	8 (Milch)	252	276	323	249	..
Patient B	16,5 (Eier)	52	116	118	75	75
Patient C	16,5 (Fisch)	52	126	179	182	..
6 Kontrollen		37	41	47	47	..

* Bestimmt nach Ionenaustauschmethode

Tab. IL (nach 65). Beziehung zwischen oraler Proteinaufnahme und Plasmaammoniakspiegel.

Patient C hatte im Alter von 6 Jahren Blutammoniakwerte im oberen Grenzbereich der Norm. Bei Anwendung der Ionenaustauschmethode zeigt es sich jedoch, daß bereits die Ruheammoniakwerte beträchtlich über dem Normalen liegen. Sie wurden beim Patienten mit 60 und 100 µg% NH_3-N gemessen. Nach einer proteinreichen Mahlzeit stiegen die Werte sehr stark an als Zeichen der Unfähigkeit, Ammoniak zu Harnstoff abzubauen. Der Wert vier Stunden nach der Gabe von 16,5 g Fisch-Protein lag bei 182 µg% NH_3-N. In diesem Bereich kommt es beim Erwachsenen bei Leberzirrhose zum schweren Durchgangssyndrom des Präkomas. Über die weiteren Werte siehe Tab. IL.

Der Ammoniumchlorid-Toleranztest, der an Patient C im Alter von 6 Jahren und den Müttern und Verwandten der Patienten A, B und C vorgenommen wurde, zeigt interessante Verhältnisse. Es wurden den Kindern 1 g NH_4Cl und den Erwachsenen 3 g Ammoniumchlorid oral gegeben. Sowohl Patient C, der damals mit 6 Jahren noch phänotypisch völlig gesund war, als auch die Mütter der Patienten A, B und C, die Geschwister sind und außer Schwangeschaftsbeschwerden keine Krankheitssymptome zeigten, hatten eine stark eingeschränkte Ammoniakentgiftungsfunktion. Siehe dazu Tab. L.

An Patient A und B wurden Untersuchungen bei unterschiedlicher Proteinaufnahme gemacht, die einen Einblick in den Metabolismus geben, obgleich kein isotopmarkierter Stickstoff verwendet wurde. Die Ergebnisse für die Patienten A und B sind ganz ähnlich. Für Patient A sind sie in Tab. LI wiedergegeben.

—	Blut-NH_3-N µg% *		
	Nüchtern	1 Stunde	2 Stunde
Mutter von Patient A	130	210	190
Geschwister von Pat. A	95	110	110
Mutter von Patient Bu. C	150	490	300
Geschwister von P. Bu. C	85	100	130
Patient C	95	200	200
Vater von Patien Bu. C	80	110	140

* Bestimmt mit Diffusionsmethode (Kolorim.)

Tab. L (nach 65). NH_4-Cl-Belastungstest.

Protein-Aufnahme (g./kg./die)	Urin-Stickstoff (mg/die)* (Mittelwert von 3 Tagen)				Blut		Liquor cerebrospinalis		
	Total	Harnstoff	Ammoniak	Amino-Säure	Ammoniak N† (µg./100 ml.)	Harnstoff-N (mg./100 ml.)	Ammoniak N† (µg./100 ml.)	Glutamin ‡ (mg./100 ml.)	Harnstoff N (mg./100 ml.)
1·5	1400	930 (66·4%)	230 (16·4%)	43 (3·1%)	450	9	201	45·5	6
Nichts	760	505 (66·5%)	80 (11·2%)	35 (4·6%)	95	6	13	9·0	..
2·25 (+ 200 mg Arginin.)	1300	890 (68·5%)	225 (17·3%)	50 (3·8%)	..	9	..	53·5	8

* In Klammer % des Total-N † Diffusionsmethode ‡ Papierchromatographie

Tab. LI (nach 65). Einfluß der Proteingabe auf die N-Exkretion und den Blut- und Liquorspiegel von NH_3 und Harnstoff.

Bei Null-Protein-Diät befinden sich die Ammoniakwerte in Blut und Liquor etwas oberhalb des oberen normalen Grenzbereichs. Eine gewisse Harnstoffbildung findet statt. Bei Gabc von 1,5 g Protein/kg/die erreichen die Ammoniakwerte im Blut und Liquor Höhen wie im hepatischen Präkoma und Koma. Es setzt jedoch eine Entgiftung durch Glutaminbildung ein, das im Liquor sehr stark erhöht ist, durch eine Erhöhung der Harnstoffausscheidung und durch eine disproportional starke Erhöhung der Ammoniumexkretion im Urin. Daß hierbei die Grenzen der Ammoniakentgiftungsfähigkeit und -ausscheidungsmöglichkeit bereits erreicht und wahrscheinlich überschritten sind, findet seinen Ausdruck darin, daß bei 2,25 g Protein/kg/die keine weitere Steigerung mehr stattfindet.

Bei der Bestimmung der Harnstoffzyklusenzyme in der Leber nach einer Biopsie von Patient A und einer Nekropsie der Leber von Patient B zeigte es sich, daß die Ornithin-Transcarbamylase-Aktivität auf etwa 5 respektive 7 % des Normalwertes reduziert war. Die Erniedrigung der Aktivität der Ornithin-Transcarbamylase war bei Patient A ausgeprägter als bei Patient B. Dies entspricht auch dem klinischen Verlauf der beiden Fälle. Da insbesondere die Arginin-Succinat-Synthetase-Aktivität als Gradmesser der Harnstoffproduktion gelten kann (69), so ist die relativ stärkere Erniedrigung der übrigen Harnstoffzyklusenzymaktivität auf den Umstand der nochmals erniedrigten Harnstoffsynthese zurückzuführen. Der genetisch bedingte Effekt der Erniedrigung der Aktivität der Ornithin-Transcarbamylase läßt sich natürlich auch in anderen Geweben nachweisen. Hier wurde die intestinale Mukosa bei Patient A und der Mutter von Patient

B und C untersucht. Die starke Erniedrigung auch in letzterem Fall zeigt die genetische Enzymschwäche an. Siehe dazu Tab. LII.

Die Verteilung der Aminosäuren in Liquor und Plasma der Patienten A, B und C finden sich in den Tab. LIII und LIV. Schlüsselwert der Ornithin-Transcarbamylase-Störung sind die niedrigen Citrullinwerte. Die erhöhten Glutaminwerte sind das Resultat der Ammoniakentgiftung. Bei der hohen Beteiligung der Niere für die Ammoniakexkretion, die schon gezeigt wurde und die nach PITTS (91) vorzugsweise über die Glutamintransaminase verläuft, kommt es zu einer erhöhten Produktion der Niere an Alanin, was sich auch in den Werten hier wiederspiegelt. Bei Patient B läßt sich aus den Meßwerten der Tab LIII die Hemmung der Ornithin-Transcarbamylase nicht aus dem Citrullinwert ablesen. Es scheint sich um eine Zufallsmessung zu handeln, da seine Zwillingsschwester Patient C ebenso wie Patient A stark erniedrigte Citrullinwerte hat. Immerhin fällt auf, wenn man auch noch die Werte der Mütter der Patienten A, B und C in Betracht zieht, daß die Patienten B und C und ihre Mutter eine bessere Möglichkeit des Einbaus von Ammoniak in Glycin als Patient A und seine Mutter zu haben scheinen. Dies drückt sich in einer Erhöhung der Glycinwerte aus. Dieses Glycin entsteht wohl auch zum Teil aus Ammoniak und Glyoxylat durch die Glycinoxydase in der Niere. Die Meßergebnisse zeigen als eine große Übereinstimmung zwischen den phänotypisch schwer kranken Kindern A und B und den phänotypisch gesunden Müttern und dem Patienten C Der Vater der Patienten B und C war normal. Die Tatsache,

Enzyme	Patient A (Biopsie)	Patient B (Nekropsie)	Mutter von Patient B u. C (Biopsie)	Normale Werte* (Mittel und Grenzen)
Leber:				
Ornithin-Transcarbamylase	250	370	..	5183 (3950–6650)
Carbamyl-phosphat-Synthetase ..	112	199	..	320 (182–615)
Arginin-Succinat-Synthetase ..	21	44	..	37
Arginin-Succinase ..	100	178	..	177
Arginase	9000†	16,480†	..	38,420 (24,600–56,380)
Intestinale Mukosa				
Ornithin-Transcarbamylase	282	..	346	1394 (958–1850)

Tab. LII (nach 65). Harnstoffzyklusenzymaktivität in der Leber und der intestinalen Mukosa (*in Einheiten)

—	Patient A	Patient B	Patient C	15 Kontrollen 8 Monate – 17 Jahre (Mittel ± St-Abw.)
Aminosäure				
Glutamin ..	.63	27	9·0	8·3 ± 1·2
Glutamat ..	0·52	0·38	0·016	0·02 (< 0·04)
Citrullin ..	Nil	0·058	0·013	0·015 (< 0·035)
Ornithin ..	0·065	0·090	0·14	0·07 ± 0·05
Arginin	0·069	0·18	0·24	0·34 ± 0·10
Glycin	0·033	0·059	0·051	0·045 ± 0·012
Alanin	0·41	0·45	0·22	0·21 ± 0·06
Harnstoff ..	14	10	9	15 ± 4

Tab. LIII (nach 65) Aminosäurespiegel im Liquor in mg%.

—	Glutamin	Glutaminsäure	Citrulin	Ornithin	Arginin	Glycin	Alanin
Patient A, 1,5 Jahre alt, nicht nüchtern*	11·5	6·0	0·14	0·59	0·57	1·3	5·7
Patient B, 5,5 Jahre alt, nicht nüchtern*	8·9	8·5	0·54	1·1	1·5	2·3	7·6
Patient C, 11,5 Jahre alt, nicht nüchtern	20·5	0·74	0·19	0·62	1·0	1·8	6·1
5 Kontrollkinder, 4 Monate - 8 Jahre nüchtern (Mittelwert ± Standardabw.)	9·3 (± 0·5)	0·95 (± 0·30)	0·38 (± 0·16)	0·58 (± 0·08)	0·95 (± 0·11)	1·35 (± 0·3)	1·7 (± 0·25)
5 Kontrollkinder, 4 Monate - 4 Jahre. 2 Stunden nach Proteineinnahme	9·9 (± 0·8)	1·5 (± 0·6)	0·45 (± 0·12)	0·93 (± 0·20)	1·3 (± 0·20)	1·2 (± 0·1)	2·2 (± 0·3)
Mutter von Patient A, nicht nüchtern*	Nil	11·5	0·25	0·61	1·15	1·6	3·9
Mutter von Patient B u. C, nicht nüchtern	15·5	0·69	0·11	0·57	0·57	2·4	3·5
Vater von Patient B u. C, nicht nüchtern	11·1	0·78	0·51	0·78	1·5	1·9	4·2
6 normale Erwachsene, nicht nüchtern (Mittelwert ± Standardabweichung)	11·6 (± 0·9)	0·75 (± 0·29)	0·40 (± 0·13)	0·90 (± 0·23)	1·65 (± 0·60)	1·75 (± 0·20)	3·80 (± 0·55)

* Diese Werte wurden von Plasma gewonnen, das 3-7 Jahre bei -15°C aufbewahrt worden war.

Tab. LIV (nach 65). Plasmaspiegel einiger Aminosäuren in mg% bei Hyperammoniämie.

daß die Zwillinge B und C eineiig waren, wurde wohl offensichtlich nur durch den Augenschein bewiesen und nicht durch Gewebebestimmungen objektiviert. Ihre doch stark unterschiedliche Ammoniakentgiftungsfähigkeit erhellt sich nicht aus den in Tab. LIII und LIV dargebotenen Werten. Sie ist bei Zwilling C jedoch schlechter als bei seiner Mutter.

Im Urin der Patienten A, B und C wurden Metaboliten der Uridinsynthese gefunden, wie sie normalerweise nicht im Urin auftreten. Patient A hatte bei Niedrigproteindiät eine Konzentration von 35 mg% Orot-Säure bei einer Ausscheidung von ungefähr 60 mg/die. Bei Patient C lag die Orotsäureausscheidung nur bei 8 mg/die. Bei Patient A lag die Uridinkonzentration im Urin bei 22,5 mg%, für Uracil bei 27 mg%, während Patient B eine Uracilkonzentration von 50 mg% hatte. Diese Exkretion verschwand nahezu völlig bei Niedrigproteindiät.

Mit dem Nachweis der Pyrimidinsynthesemetaboliten im Urin bei Ornithin-Transcarbamylase-Defekt ist ein biochemischer Nachweis für die bei der Sektion vorgefundenen Hirndegenerationen gelungen. Die Synthese des Pyrimidinrings geht von der alpha-Ureido-Bernsteinsäure (=Carbamyl-Asparaginsäure) aus (62). Diese entsteht durch eine Reaktion der Asparaginsäure mit dem Carbamyl-Phosphat. Da nun gerade der ATP-Mangel bei metabolischer NH_3-Vergiftung endergonische Vorgänge behindert, so kann die nachgewiesene Mehrentstehung von Pyrimidinsynthesemetaboliten nicht als Entgiftungsvorgang der metabolischen Ammoniakintoxikation aufgefaßt werden, sondern im Gegenteil als weitere biochemische Giftwirkung

der metabolischen Ammoniakintoxikation. Als solche dürfte sie auch nicht spezifisch für Ornithin-Transcarbamylase-Mangel sein, sondern auch zur Erklärung der Hirndestruktion bei chronischer metabolischer Ammoniakvergiftung durch z. B. die Ecksche Fistel dienen. Der Weg der Pyrimidinsynthese bis zum Uridin findet sich in Abb. 27 angegeben. Die weitere Synthese zum Cytosin geschieht, indem zunächst aus Uridin-Monophosphat mit Hilfe von ATP Uridin-Triphosphat gebildet wird, das dann mit NH_3 und ATP zum Cytidin-tri-Phosphat + ADP + P reagiert (62). In der Behinderung des Trikarbonsäurezyklus und damit der ATP-Gewinnung mit seinen vielfältigen pathophysiologischen Konsequenzen liegt jedoch nach MARKTHALER (69) die spezifische Giftwirkung des Ammoniumions. Dieser schwere Block in der Synthese der Pyridonukleotide und damit einer Hemmung der Biosynthese von Desoxyribonucleinsäure (DNS) und Ribonukleinsäure (RNS) bewirkt bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation den Zerfall von Kerneiweiß insbesondere im Gehirn, wie die pathologische Untersuchung des Gehirns bei Fall A und B besonders deutlich gezeigt haben.

Bei dem von LEVIN et al. (63) berichteten Fall D von Ornithin-Transcarbamylase-Defekt ergab die Enzymuntersuchung der Leber die in Tab. LV wiedergegebenen Ergebnisse. Der Vater war dabei auch genotypisch völlig normal. Interessant ist, daß die Aktivität der Ornithintranscarbamylase bei Mutter und Fall D fast gleich stark erniedrigt sind.

Bei Fall D lag der Ammoniakspiegel bei normaler Proteinaufnahme bei 865 µg% NH_3-N im Blut und bei 435 µg% NH_3-N im Liquor. Der Ammoniakspiegel stieg bis auf 1240 µg% NH_3-N im Plasma 3 Stunden nach Gabe von 5g Protein oral. Bei Zugabe von Zitronensäure konnte die Ammoniaksteigerung verhindert werden. Bei Gabe von 2,5 g Protein oral und 1 g Zitronensäure kam es sogar zu einer Senkung des Ammoniakspiegels. Siehe dazu Tab. LVI.

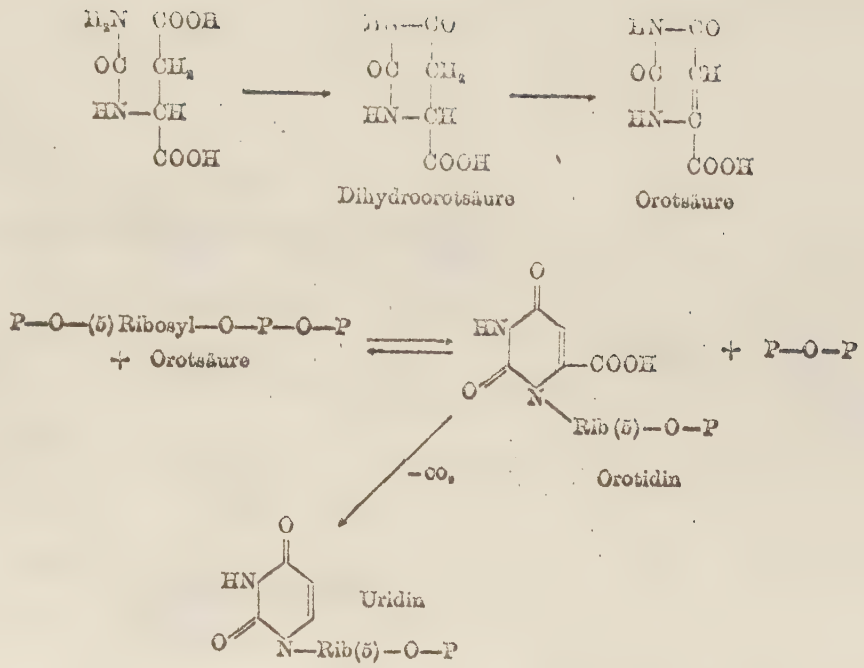


Abb. 27 (nach 62). Weg der Pyrimidinsynthese bis zum Uridin.

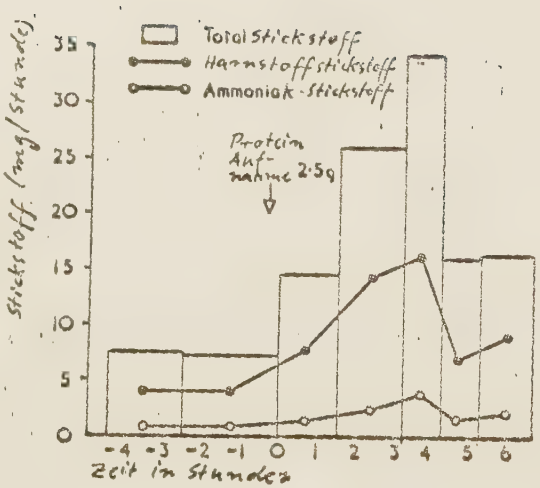


Abb. 26 (nach 63). Fall D.
Die Urinexkretion von Total-N, Harnstoff und NH_3 nach oraler Proteinbelastung. Harnstoff und Ammoniak werden vermehrt ausgeschieden.

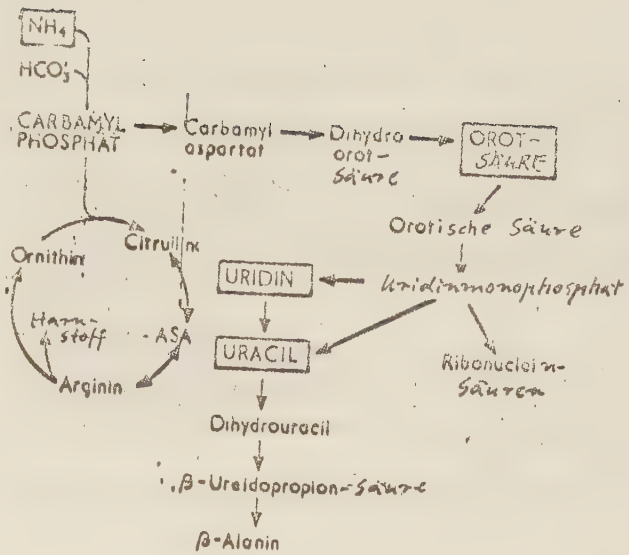


Abb. 29 (nach 63). Ansicht über die Aufnahme des NH_3 in die Synthese und den Abbau des Pyrimidins. Näheres siehe Text S. 65.

	Fall D (Einheiten)	Die Mutter (Einheiten)	Der Vater (Einheiten)	Normalwert Mittelwert, Grenzwert (Einheiten)	
Carbamyl Phosphat Synthetase	152	153	162	320	(182–615)
Ornithin-Transcarbamylase bei pH 7,0 ..	432	415	3408	5183	(3950–6650)
Arginin-Succinat-Synthetase bei pH 8,0	1051	2288	5690	5787	(3900–9090)
Arginin-Succinase	37	41	15	37	
Arginase	122	190	130	177	
Lysin-Dehydrogenase	45,100	56,300	52,700	38,420	(24,600–56,300)
	87	—	—	86	

1 Einheit = 1 µMol Produkt/g. Gewebe-feuchtgewicht.

Tab. LV (nach 63). Harnstoffzyklusenzymaktivität in Fall D.

	Protein-Belastung	Plasma Ammoniak-N µg%					Blut-Harnstoff mg%
		Nüchtern	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	4. Stunde	
Patient D.	5 g.	605	—	—	1240	—	
	2½ g.	61	—	130	123	115	6-10
	2½ g. + 1 g. Zitronensäure	62	—	47	47	35	
Mutter von Pat. D	30 g.	116	161	209	171	114	23-26

Tab. LVI (nach 63). Die Wirkung oraler Proteinbelastung auf den Plasmaammoniakspiegel.

Bei proteinfreier Diät über zwei Wochen kam es zu einer Reduzierung des Ammoniaks auf Werte im oberen Normalbereich, wie aus Abb. 24 ersichtlich ist.

Wie bereits bei den Fällen A und B so konnte auch im Fall D festgestellt werden, daß die Urinausscheidung für Ammoniak nach einer Harnstoff- und einer Proteinmahlzeit gesteigert ist. Die Steigerung reichte jedoch auch hier keinesfalls aus, um die Erhöhung des Blutammoniaks zu verhindern. Siehe dazu Abb. 26.

SGOT, SGPT und LDH waren merklich erhöht, aber sie nahmen beträchtlich ab bei Niedrigproteindiät. Leider wurden keine Werte angegeben.

Anfangs stellte man eine ziemlich starke Aminosäurenausscheidung im Urin fest. Der Aminosäure-Stickstoff betrug 17,3 % des totalen Urinstickstoffes. Bei Niedrigproteindiät verminderte sich dieser Wert auf 7 %. Die Papierchromatographie zeigte ein prominentes Glutaminband.

Auch die Mutter von Fall D, die phänotypisch gesund war, hatte erhöhte Blutammoniakwerte mit einem Plasmaammoniakspiegel von 116 µg% NH_3-N. Dies wurde auch deutlich durch die starke Erhöhung nach Gabe von 30 g Protein oral auf 209 µg% NH_3-N nach 2 Stunden. Dies ist ein Wert wie im urämischen Präkoma. Siehe im übrigen die Werte in Tab. LVI. Die Mutter von Patientin D wurde auch nach dieser Proteinbelastung krank und erbrach 2,5 Stunden nach der Mahlzeit. Dies darf als Zeichen eines nicht näher beschriebenen Durchgangssyndroms gewertet werden. Aminosäuren wurden bei ihr nicht ver-

mehrt im Urin ausgeschieden. Sie hatte aber gleichfalls ein verstärktes Glutaminband bei der Papierchromatographie.

Die Verteilung der Plasmaproteine in Fall D und seiner Mutter in Abhängigkeit von verschiedener Nahrung zeigt deutlich an, daß Ammoniak vermehrt über Glutamin abgebaut wird. Interessanterweise hat die Mutter von Fall D ein außergewöhnlich gutes Einbauvermögen für Ammoniak in Glutamin, da ihr Glutaminwert bereits bei Niedrigproteindiät so hoch ist wie in Fall D bei normaler Proteindiät. Dies erklärt wohl ihre Fähigkeit, den Ammoniakwert niedrig zu halten, der bei dieser Messung bei 116 µg% NH_3-N lag. Siehe dazu die Werte in Tab. LVII.
Daß dem Gehirn eine außerordentliche Funktion der Ammoniakentgiftung durch Einbau ins Glutamin zukommt, wird aus dem außergewöhnlich gesteigertem Glutaminspiegel im Liquor cerebrospinalis deutlich. Siehe dazu Tab. LVIII.

Bei der Besprechung der Leberharnstoffzyklusenzyme von Tab. LV fällt zunächst die Gleichheit der Aktivitäten von Patient D und seiner Mutter auf, obwohl sie sich phänotypisch sehr stark unterscheiden. Ein qualitativer Unterschied in der Ornithin-Transcarbamylase von Fall D und seiner Mutter scheint dadurch bewiesen, daß die Aktivität bei ph 8,0 von Fall D nur halb so groß war wie die seiner Mutter.

Wie in Fall A und B bereits nachgewiesen werden konnte, so fanden sich auch in Fall D im Urin Metaboliten des Pyrimidins. Bei normaler Diät waren es 240 mg% Orotsäure, 40 mg% Uracil und 140 mg% Uridin. Bei

Plasma Aminosäuren	Patient D Proteinaufnahme			Mutter von Patient D Proteinaufnahme		15 normale Erwachsene Mittelwert ± Standardabweichung
	Normal	Niedrig	Nichts	gewöhnlich 2 g/kg/die	2 Stunden danach	
Glutamin	25·5	17·0	13·8	18·7	21·2	10·8 ± 0·8
Glutamat	1·5	1·4	0·73	1·1	0·64	0·51 ± 0·22
Citrulin	0·15	0·04	Nil	0·29	0·31	0·45 ± 0·17
Ornithin	0·50	0·78	0·26	0·84	1·0	0·67 ± 0·09
Arginin	0·46	0·49	0·51	0·62	0·73	1·5 ± 0·42
Glycin	1·1	2·2	1·8	1·5	1·6	1·7 ± 0·27
Alanin	3·9	4·6	2·8	2·5	2·7	2·8 ± 0·63
Leucin	1·3	0·63	0·29	1·2	1·6	1·5 ± 0·23
Plasma Ammonia (µg. NH_3-N/100 ml.)	665	62	66	116	209	10–45 (range)

Tab. LVII (nach 63). Wirkung unterschiedlicher oraler Proteinaufnahme auf den Nüchtern-Plasma-Aminosäurespiegel.

Aminosäuren	Patient D mg%	12 normale Kinder im Alter von 3 Tagen – 6 Monaten Mittelwert mg% ± Standardabw.
Glutamin	92	10·9 ± 2·1
Glutamat ..	0·09	0·05 (0·14)
Citrulin	0·06	0·04 (0·06)
Ornithin	0·03	0·09 ± 0·04
Arginin	0·10	0·32 ± 0·09
Glycin	0·06	0·048 ± 0·014
Alanin	0·06	0·35 ± 0·16
Leucin	0·47	0·24 ± 0·09
Ammoniak ($\mu g. NH_3$-N/100 ml.)	435	4–20 (Grenzwerte)

Tab. LVIII (nach 63). Aminosäurespiegel im Liquor.

Reduzierung der Proteindiät wurde keine Orotsäure gefunden und nur sehr kleine Mengen von Uracil und Uridin. Bei der Mutter von Patient D fand man kein Uridin und auch Orotsäure und Uracil nur in sehr geringem Umfang, nämlich 21,0 mg% respektive 4,8 mg%.

Dies ist wahrscheinlich auf ihre Niedrigproteindiät zurückzuführen.

Die Entstehung der Pyrimidinstoffwechselprodukte wurde bereits im Zusammenhang mit den Meßergebnissen der Patienten A und B besprochen, ebenso die Herkunft des Alanins. LEVIN et al. (63) nehmen an, daß es durch die Hemmung der Transcarbamylase zu einer vermehrten Bildung von Carbamylphosphat kommt, das ja das Ausgangsprodukt der Pyrimidinsynthese darstellt. Siehe zu dieser Auffassung Abb. 29.

Wenn es sich bei diesen Reaktionen nur um chemische Gleichgewichte handeln würde, die bei Zu- oder Abnahme nach der einen oder anderen Seite hin verschoben werden würden, so wäre diese Erklärung einleuchtend. Dies ist jedoch nicht der Fall. Nicht berücksichtigt werden bei dieser Erklärung die Energieverhältnisse, denen eine entscheidende Rolle zukommt. Deshalb ist anzunehmen, daß die Bildung der im Urin nachgewiesenen Pyrimidinmetaboliten in der bereits geschilderten Weise infolge durch von Energiemangel bedingter Anhäufung von Zwischenprodukten der Kerneiweiße oder auch durch deren Zerfall bei neuronaler Degeneration erfolgt.

Über die Messungen der Enzymaktivität von Fall D und seiner Eltern siehe Tab. LV. Die Enzyme des Vaters sind ganz normal. Bei Vergleich der Enzymaktivität der Ornithintranscarbamylase bei ph 7 und ph 8 scheint ein Fingerzeig dafür gegeben zu sein, daß bei Fall D die Ornithintranscarbamylase eine geringere Qualität hat als im Fall seiner Mutter. Bei einem ph von 7 ist die Aktivität gleich, bei einem ph von 8 dagegen zeigt sich, daß die Aktivität der Mutter etwa 50 % der Normalaktivität erreicht. Dies dürfte die Erklärung dafür sein, daß sie bei Niedrigproteindiät relativ symptomlos bleibt und phänotypisch gesund ist. Eine entscheidende Rolle spielt dabei sicherlich die außerordentlich lange Brustmilchernährung, die im Endeffekt -zumindest im fortgeschrittenen Alter- einer Niedrigproteindiät gleichzusetzen ist, sodaß im Baby- und Kleinkindesalter bei dieser Ernährung chronische Ammoniakintoxikation weitgehend vermieden werden konnte. Deshalb kam es wohl auch nicht zu schweren Durchgangssyndromen und neuronaler Hirndegeneration mit irreversiblen Funktionsstörungen.

Im Fall D konnte durch Gabe von 3 g Citronensäure täglich der Ammoniakspiegel bei Gabe von 6 g Protein/die auf einem zufriedenstellend niedrigem Niveau knapp oberhalb der oberen Grenze der Norm gehalten werden. Eine klinische Besserung prinzipieller Art war nach der bereits stattgefundenen ausgeprägten Hirndegeneration nicht mehr möglich. Eine solche Diät müßte also im frühesten Kindheitsstadium einsetzen. Dann aber ließen sich mit aller Voraussicht in der Mehrzahl der Fälle

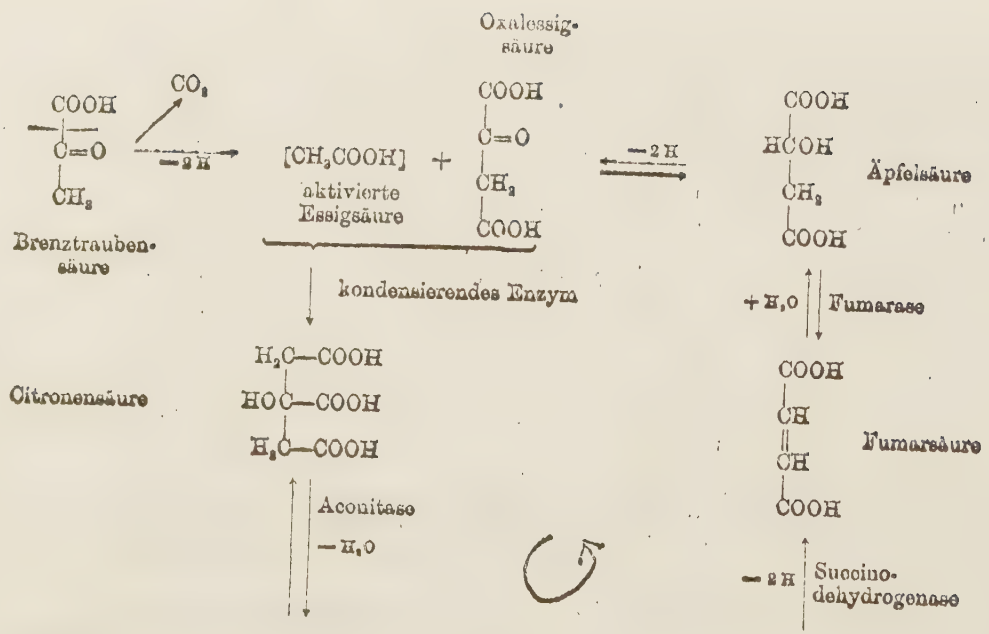
degenerative Hirnschäden ebenso wie bei der Mutter von Fall D vermeiden.

Wie Tab. LVI zeigt, kommt es nach Gabe von Citronensäure und Protein nicht zu einer Erhöhung des Plasmaammoniakspiegels sondern sogar zu einer Erniedrigung. Die Erklärung dürfte darin zu suchen sein, daß der entstehende Ammoniak verstärkt in Glutaminsäure eingebaut und damit zunächst in einer für den Körper unschädlichen Form deponiert werden kann. Der Einbau dürfte sich, wie in Abb. 30 dargestellt, abspielen.

Bei der Transaminierung sind immer Glutaminsäure oder Asparaginsäure beteiligt (62). Die Aminosäure reagiert mit einer alpha-keto-Säure, indem sie ihre Aminogruppe an diesselbe abgibt. Dabei entsteht alpha-keto-Glutarsäure oder Oxalessigsäure und eine neue Aminosäure. Die Reaktion ist reversibel und erreicht ein Gleichgewicht zwischen den vier Komponenten. Im Muskel reagiert die Glutaminsäure weitaus am schnellsten mit der Oxalessigsäure unter Bildung der Asparaginsäure. Etwas langsamer reagiert sie mit Brenztraubensäure unter Bildung von Alanin. Da Ammoniak den Zitronensäurezyklus hemmt (69), so kommt es auf diesem Weg bei angereichertem Ammoniak und der sich anreichernden Brenztraubensäure zur Bildung von Alanin, das aus diesem Grunde bei den Patienten A, B, C und D auch erhöht war. Die Zitronensäure, die im behinderten Zitronensäurezyklus (siehe Abb. 31) nicht genügend gebildet wird, ermöglicht also offensichtlich bei oraler Gabe die Entstehung der alpha-keto-Glutarsäure. Hier kommt es zunächst mit Hilfe des Enzyms Aconitase zu einem Gleichgewicht zwischen Zitronensäure und dem gemeinsamen

α-Ketoglutarsäure + NH_3 + DPNH + H^+ ⟶ Glutaminsäure + DPN^+
Glutaminsäure + Oxalessigsäure ⟶ Asparaginsäure + α-Ketoglutarsäure

Abb. 30 (nach 62). Metabolischer Umweg des NH_3 auf dem Weg in die Harnstoffgruppe des Citrullin.


Oxalessig-
säure
COOH
C=O
CH₂
Brenztrauben-
säure
CO₂
−2 H
[CH₃COOH]
aktivierte
Essigsäure
+
COOH
C=O
CH₂
COOH
−2 H
COOH
HCOH
CH₂
COOH
Äpfelsäure
kondensierendes Enzym
+ H₂O
Fumarase
H₂C—COOH
HOC—COOH
H₂C—COOH
Citronensäure
Aconitase
− H₂O
COOH
CH
CH
COOH
Fumarsäure
− 2 H
Succino-
dehydrogenase

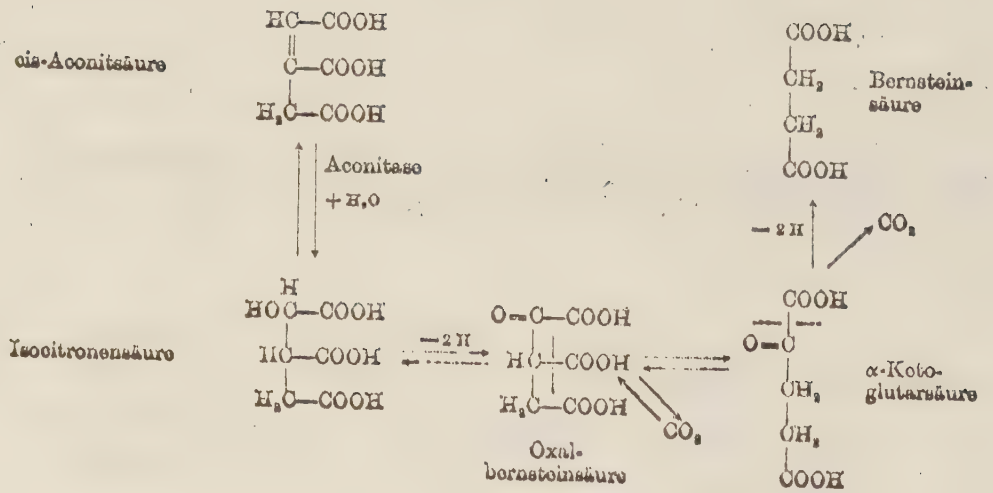


Abb. 31 (nach 62). Schema des Trikarbonsäurezyklus.

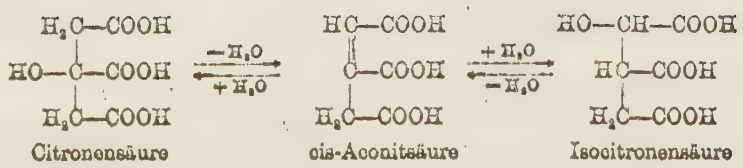


Abb. 52 (nach 62). Das chemische Gleichgewicht zwischen Zitronensäure, cis-Aconitsäure und Isocitronensäure.

Anhydrid Cis-Aconitsäure. Siehe dazu Abb. 32 . Danach kann es zur Bildung der alpha-keto-Glutarsäure kommen, indem die Isocitronensäure durch die Isocitricodehydrogenase zu Oxalbernsteinsäure dehydriert und die letztere zur alpha-keto-Glutarsäure dekarboxyliert wird. Siehe dazu Formel in Abb. 33 .

Die am längsten bekannten Enzyme benötigen als Co-Ferment Tri-Phospho-Pyridin-Nucleotid; allerdings sind auch in tierischen Geweben wie Herz, Muskel und Lebermitochondrien Enzyme gefunden worden, die vom Di-Phospho-Pyrido-Nukleotid abhängig sind (62). Dies erklärt wohl die Abnahme der reduzierten Pyridonukleotide in der Leber bei metabolischer Ammoniakintoxikation (12).

Die Biochemie von Fall E ergab Blutammoniakwerte im Koma zwischen 430 und 730 μg% NH_3-N. SGOT 110 Einheiten, SGPT 100 Einheiten. Die Serumproteine lagen bei 5,9 g% mit einer leichten Vermehrung der alpha-2- und beta-Globuline. Die Bromsulfaleinretention war weniger als 1 % in 45 Minuten, also normal. Wiederholte Blutharnstoffbestimmungen ergaben Werte zwischen 18 und 21 m% zu Zeiten zwischen den Komaanfällen. Die Chromatographie des Urins ergab eine starke Erhöhung von Glutamin und Glutaminsäure sowie eine leichte Erhöhung beim Glycin. Eine Serumprobe wurde über mehrere Monate bei minus 20 Grad Celsius aufbewahrt und zeigte danach bei der Bestimmung eine mäßige Erhöhung der Glutaminsäure und eine leichte Erhöhung des Lysinspiegels. Die Analyse der Aminosäuren einer Schweißprobe vom Rücken zeigte einen erniedrigten Citrullinspiegel.

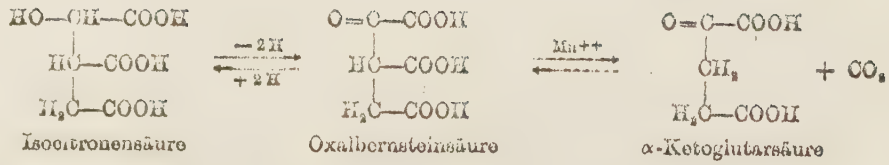


Abb. 33 (nach 62). Bildung der alpha-keto-Glutarsäure aus der Citronensäure.

Durch Niedrigproteindiät konnten die Ammoniakwerte sehr gut erniedrigt werden. Sie lagen bei 1,5 g Protein/die bei 56 µg% NH_3-N im Blut und bei 28 µg% NH_3-N im Liquor. Durch eine Laparotomie zur Leberbiopsienahme kam es zum Koma mit dem Höchstammoniakwert im Blut bei 1970 µg% NH_3-N. Auch durch Peritonealdialyse und Respiratorbehandlung konnte das Kind, wie bereits beschrieben, nicht gerettet werden.

Die Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme in der Leber von Patient E wurden verglichen mit der bei einer Kontrollnekropsie eine Stunde nach dem Tod eines Kindes gefundenen Werten, das keine Leberkrankheit hatte. Die Ergebnisse finden sich in Tab. ILX. Interessant ist die leichte Erhöhung der Arginaseaktivität, die jedoch ohne Angabe von Aminosäurewerten schlecht zu interpretieren ist. Die Ornithintranscarbamylaseaktivität betrug weniger als 4 % der Kontrolle. Die geringfügige Reduzierung der Aktivitäten der anderen Harnstoffzyklusenzyme beruht wohl auf deren Abhängigkeit von der Harnstoffproduktion. Die Behandlung der Kranken besteht vorzugsweise aus Niedrigproteindiät, da der Proteinstickstoff in Form des Ammoniaks im Körper der Enzymkranken einen fast geschlossenen und nur durch geringfügige Nierenausscheidung unterbrochenen Kreislauf durchmacht.

Die gute Wirkung von Niedrigproteindiät läßt sich auch am Ammoniakblutspiegel zeigen. Siehe dazu Tab. LVII.

Harnstoffzyklus-Enzymaktivität (Leber)	Enzymaktivität µMol Produkt/g Lebergewebe	
	Patient (Biopsie)	Kontrolle (Nekropsie)
Carbamyl-Phosphat-Synthetase ..	159	448
Ornithin-Transcarbamylase ..	249	6,550
Argininosuccinat-Synthetase ..	18	33
Argininosuccinase	87	144
Arginase	15,350	12,000

Tab. IIX (nach 51). Leber-Harnstoffzyklus-Enzymaktivität von Patient E.

IX. Kapitel

Ein varianter Typus des Ornithin-Transcarbamylase-Defekts.

LEVIN et al. (64) beschreiben einen Fall von Ornithintranscarbamylasemangel, dem eine andere Genmutation zu Grunde zu liegen scheint als den im letzten Kapitel beschriebenen Fällen. Das Geschlecht des Patienten ist diesmal auch nicht weiblich sondern männlich.

Der Junge ist das erste Kind von Eltern, bei denen in der Familienanamnese keine Zeichen für psychische oder metabolische Krankheiten zu finden waren. Die Mutter bekam während der Schwangerschaft Toxikämie. In der 36. Woche wurde die Schwangerschaft deshalb durch Induktion beendet. Das Kind war normal. Es wog nur 2,4 kg und war nicht völlig reif. Bis zum Alter von 6 Monaten wuchs der Junge gut und machte einen gesunden Eindruck. In diesem Alter kam er ins Krankenhaus wegen Bronchiolitis. Er wog 6,5 kg und vertrug die Entwöhnungsdiät gut.

Sehr schnell nach der Entlassung bekam der Junge gelegentlich Erbrechen. Dies war nicht mit Übelkeit verbunden, auch nicht mit Appetittlosigkeit oder Verstopfung. Der Junge nahm nicht mehr an Gewicht zu. Mit 8,5 Monaten kam er erneut ins Krankenhaus zur Untersuchung. Er wog nur 7 kg. Die physische Untersuchung ergab keine Abweichung von der Regel. Blutwerte, Urinsediment, die chromatographische Untersuchung des Urins sowie die Röntgenuntersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes ergaben keine pathologischen

Befunde. Das Erbrechen setzte sich jedoch auch während des Krankenhausaufenthaltes fort, wobei besonders abends ein großer Teil der Tagesnahrung erbrochen wurde.

In der ersten Woche war der Junge noch ganz lebendig. Zunehmends wurde er immer müder und es fiel immer schwerer, den Jungen morgens aus dem Schlaf zu wecken. Die Temperatur stieg auf 39,4°C, Puls 136/min. Die Leber, die bei der Einlieferung normal war, konnte nun 3 cm unterhalb des rechten Arcus costalis palpiert werden. Der Patient verschlechterte sich schnell. Eine Lumbalpunktion ergab normale Verhältnisse. Unmittelbar danach erlitt der Patient einen Kollaps und wurde semikomatös mit Muskelzuckungen. Durch diesen zeitlichen Zusammenhang glaubte man zuerst an ein Drucksyndrom durch einen raumfordernden intrakranialen Prozeß. Zwei Monate später wurde der Patient zur neurologischen Untersuchung in ein anderes Krankenhaus gegeben. Dort langte er tief komatös mit Konvulsionen an, die für 36 Stunden bestanden. Die Fontanelle war weich. Ein erneutes Lumbalpunktat war blutig tingiert, zeigte jedoch keine Erhöhung der weißen Blutkörperchen und hatte normalen Proteingehalt. Die Leber war nun noch größer geworden. Sie reichte bis 6 cm unter den rechten Rippenbogen. Eine große Anzahl biochemischer Werte, über die jedoch nichts Näheres berichtet wird, waren normal. Auch der Blutharnstoff lag mit 22 mg% im Bereich der Norm. Das EEG war sehr stark abnorm. Das Echoenzephalogramm zeigte keine Verlagerung der Mittelstrukturen. Auch die Pneumoventriculographie ergab keine weiteren Hinweise auf die Pathogenese. Es war normal.

Der Patient bekam zuerst eine Milchmischung zu essen. Diese wurde wegen Regurgitation und auch wegen Konvulsionen 18 Stunden nach der Aufnahme ins Krankenhaus durch intravenöse Glukosegabe ersetzt. Kurz danach stellte sich eine schnelle klinische Besserung ein und der Patient kam innerhalb von 24 Stunden aus dem Koma. Die papierchromatographische Untersuchung einer Urinprobe, die kurz nach der Ankunft durchgeführt wurde, zeigte eine Erhöhung von Glutamin und Uracil, die also auf einen hohen Blutammoniakwert schließen ließen. Dies wurde bestätigt durch Blutammoniakwerte von 182 µg% NH_3-N mehr als 48 Stunden nach Start der Glukoseinfusionen. Die weiteren Untersuchungen der wahrscheinlich metabolischen Störung wurden einem anderen Krankenhaus überlassen.

Bei der Ankunft in diesem Krankenhaus war der Patient hungrig und machte einen lebhaften Eindruck. Er konnte lächeln. Allgemein schien er doch etwas gedämpft zu sein. Der Patient war hypertonisch und zeigte ataktische Bewegungen der Arme. Die physische Untersuchung ergab an sonstigen pathologischen Befunden nur noch die bereits beschriebene Lebervergrößerung, die zum Teil zurückgegangen war. Die Enzymmessungen der Leberbiopsie bestätigten , daß ein Enzymdefekt des Harnstoffzyklus vorlag. Histologisch fand sich eine leichte Vermehrung des fibrösen Gewebes in Nähe der Vena porta, aber keine Anzeichen für Zirrhose.

Die Nüchtern-Plasma-Ammoniakwerte lagen zwischen 40 und 90 µg% NH_3-N, was dem Zweifachen des oberen Normalgrenzwertes entsprach. Diese Werte erhöhten sich auf 160 bis 250 µg% NH_3-N nach Einnahme von Protein. Siehe dazu Tab. LX.

Protein-Belastung	µg. NH_3-N/100 ml.				
	Nüchtern	Stunden nach der Gabe 1	2	3	4
10 g.	45	108	132	163	152
10 g.	75	104	138	237	111
9 g. + 0·5 g. Zitronensäure	87	123	145	251	223
10 g.	88	—	155	189	148
10 g. + 1·5 g. Zitronensäure	71	86	94	200	167
10 g. + 2·0 g. Glutaminsäure	76	170	240	246	137
Harnstoffmg./100 ml.	(12)	(16)	(17)	(20)	(21)
10 g. Harnstoff	112		143	128	116
mg./100 ml.	(14)		(15)	(17)	(18)

Tab. LX (nach 64). Plasmaammoniakveränderung nach Protein-, Zitronensäure- und Glutaminsäuregabe oral.

Der Patient bekam daraufhin eine Niedrig-Proteindiät, verteilt auf fünf Mahlzeiten. Später bekam er zu den Milchproteinen auch Eiweiß und Reis. Innerhalb weniger Tage nach dieser Diät machte der Patient einen fast normalen Eindruck. Seine Lebervergrößerung ging innerhalb von 4 Wochen langsam zurück. Das EEG war noch 4 Tage nach der Ankunft leicht abnorm. Alle weiteren EEGs waren jedoch normal, sowohl zwischen den Mahlzeiten mit Niedrigproteindiät als auch unmittelbar nach den Mahlzeiten. Der Patient konnte einen Monat nach der endgültigen Untersuchung mit einem Gewicht von 7,8 kg entlassen werden. Die Diät wurde auf 13-14 g Protein per Tag festgelegt. Der Junge nahm daraufhin schnell weiter an Gewicht zu und die geistige Entwicklung erschien normal. Innerhalb weniger Wochen war die Hypotonie fast ganz zurückgegangen und nach einem Jahr konnte der Junge bereits stehen und fing an zu gehen. Mit 15 Monaten wog der Junge 9 kg und konnte einige wenige Worte sprechen. Leider ließ man sich verleiten, die Proteindiät zu erhöhen. Sie wurde auf 18,5 g täglich neu festgesetzt. Innerhalb der nächsten 2 Monate verlor der Patient ein wenig an Gewicht und er bekam eine akute Bronchitis. Der Plasmaammoniakspiegel stieg. Daraufhin senkte man die Proteingabe wieder auf den alten Wert und behielt ihn bis zum Alter von 2 Jahren bei. Mit 21 Monaten war der Junge so gesund, daß er gehen, rennen und kurze Sätze sprechen konnte. Die Gewichtszunahme und das Größenwachstum waren sehr zufriedenstellend, wie auch aus Abb. 34 hervorgeht.

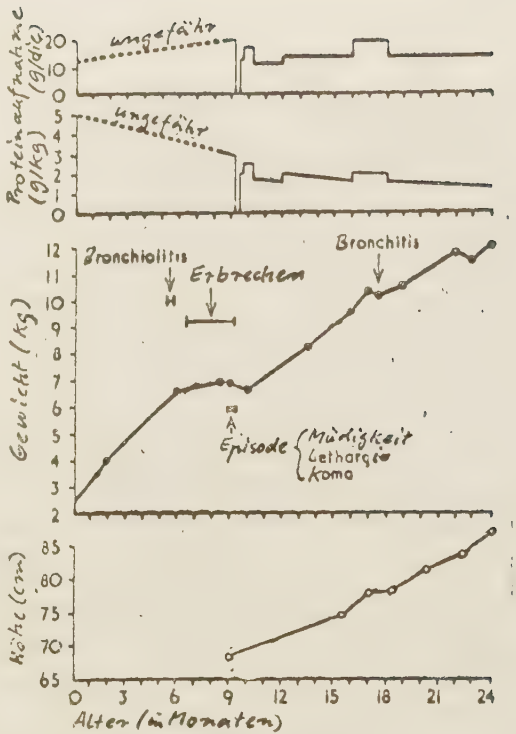


Abb. 34 (nach 64). Längen- und Gewichtszunahme bei Niedrigproteindiät.

Während das Knochenalter des Jungen mit einem Jahr um 6 Monate retardiert war, so erreichte es mit 2 Jahren ungefähr den chronologisch richtigen Altersabschnitt.

Bei der biochemischen Untersuchung waren die Werte im Plasma von Natrium, Kalium, Chlorid, Standardbikarbonat und der ph-Wert innerhalb normaler Grenzen. Kalzium, Magnesium, Phosphor, Totalprotein, Albumin, Globulin, Reststickstoff, Cholesterol und Harnsäure im Serum waren normal. Der Blutharnstoff lag bei mehreren Bestimmungen meist zwischen 10 und 20 mg%, obwohl er auch bis auf Werte von 28 mg% steigen konnte. Dieser hohe Wert wurde 3-4 Stunden nach einer Proteinmahlzeit gemessen. Die Leberfunktionsproben waren normal, ausgenommen Serum-GOT, das mäßig während eines akuten Anfalls für einige Zeit erhöht war. Die alkalischen Phosphatasen waren leicht erhöht. Die Ausscheidung der Aminosäuren im Urin war nur leicht erhöht. Die Papierchromatographie zeigte ein prominentes Glutaminband. Die quantitative Analyse bestätigte die vermehrte Glutaminausscheidung.

Die Ammoniakspiegel im Plasma wurden das erste Mal 4 Tage nach dem Einsetzen des Komas bestimmt und lagen da bei 182 µg% NH_3-N, wobei der Normalwertsbereich mit 10-45 µg% NH_3-N angegeben wurde. Danach wurden die Ammoniakwerte bei verschiedenen Gelegenheiten bestimmt. Die Werte lagen zwischen 40 und 237 µg% NH_3-N in Abhängigkeit vom vorausgehenden Mahl. Der Ammoniakspiegel im Liquor cerebrospinalis wurde nur einmal gemessen und lag da bei 32 µg% NH_3-N. Dies war eineinhalb Stunden nach einer Proteinmahlzeit, wobei der Plasmaammoniak-

spiegel 30 Minuten vorher und 30 Minuten nachher bei 108 respektive 132 µg% NH_3-N lag.

Bei der Bestimmung der Plasmaammoniakspiegel nach verschieden großer Proteinaufnahme über eine Zeit von 15 Stunden und Messungen alle drei Stunden zeigte sich deutlich die außerordentlich geringe Toleranz des Patienten für Proteinstickstoff. Siehe dazu Tab. LXI. Während bei einer Proteinaufnahme von 1,2 g/kg Körpergewicht nach 9 Stunden ein Maximalwert von 77 µg% NH_3-N im Plasma erreicht wurde, so kam es mit 1,8 g Protein/kg Körpergewicht nach 9 Stunden bereits auf 171 µg% NH_3-N, was einem Wert im schweren hepatischen Präkoma entspricht. Es ist dabei immer wichtig, im Auge zu behalten, daß nicht der absolute Wert der Proteingabe/die entscheidend ist, sondern die Relation zum Körpergewicht. Bei diesem Patienten wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten die Plasmaammoniakspiegel bestimmt. Diese waren niedriger, wenn der Patient mehr Protein zu sich nahm. Er nahm jedoch im Verhältnis zum Körpergewicht weniger Protein in den letztgenannten Fällen auf. Hier wird wieder die Gefahr deutlich, den Kindern zuviel Protein zu verabreichen. Auf Grund ihrer ganz geringen Ausscheidungsmöglichkeit durch die Nieren, die bei normalem Plasmaammoniakspiegel äußerst gering sein dürfte, bleiben dem Körper für seinen Metabolismus fast alle Stickstoffatome erhalten.

Bei den Plasmaammoniakspiegeln nach oraler Proteingabe, wie sie in Tab. LX zu sehen sind, lassen sich leider keine weitreichenden Schlüsse ziehen. Hier wären weitere

Proteinaufnahme g/kg Körpergewicht	Plasma Ammoniak (µg. NH_3-N/100 ml.)						
	0 h.	3 h	6 h.	9 h	12 h	15 h	18 h.
1·8		64	65	171	126	111	
1·4		48	93	121	142	83	
1·2	46	41	68	77	57	68	68

Tab. LXI (nach 64). Kontinuierliche Ammoniakblutspiegelmessung während eines Tages bei verschieden großer Proteinaufnahme.

Parameter der arteriellen und venösen Blutammoniakkonzentration wichtig, um Rückschlüsse auf die metabolische Ammoniakentgiftungskapazität ziehen zu können. Außerdem wäre bei den relativ variablen Blutammoniakwerten von 45 und 112 µg% NH_3-N eine Beschreibung der klinischen Symptomatik wichtig gewesen, die Anhaltspunkte für das Vorliegen von Durchgangssyndromen gegeben hätte.
Über die positive Wirkung der Zitronensäure läßt sich aus diesen Versuchen nichts sagen, da sie in einem viel zu geringem Mengenverhältnis gegeben wurde. Ihr klinischer ammoniakspiegelerniedrigender Effekt ist erwiesen.
Dies gilt aber nur bei geringer Proteingabe und der Zufügung der doppelten Menge an Zitronensäure.
Wenig aussagekräftig ist deswegen auch der Versuch, den Ammoniakspiegel mit Glutaminsäuregabe zu senken.
Theoretisch steht ein nutzvoller Effekt in diesem Fall wohl auch gar nicht zu erwarten.

Die Plasmaammoniakspiegel wurden nach oraler Gabe von 0,6 g l-Alanin/kg Körpergewicht in 4-stündlichen Abständen bestimmt. Dieses Alanin wurde entweder allein oder zusammen mit 0,125 g l-Arginin/kg Körpergewicht gegeben. Die Resultate finden sich in Abb. 35.
Es ist daraus zu ersehen, daß durch die Stickstoffzufuhr in Form des Alanins der Plasmaammoniakspiegel innerhalb von 3 Stunden auf 338 µg% NH_3-N steigt. Gleichzeitig kam es zu einem geringfügigen Ansteigen des Blutharnstoffspiegels als Zeichen einer vermehrten Ammoniakentgiftung auf diesem Wege. Weiter zeigen die Versuche, daß Arginin, dessen ammoniakentgiftende Wirkung durch Anregung des Harnstoffzyklus erwiesen ist, auch mit Vorteil bei Stoffwechselkrankheiten mit Behinderung des Harnstoffzyklus angewendet werden kann. Der Grad und der Umfang

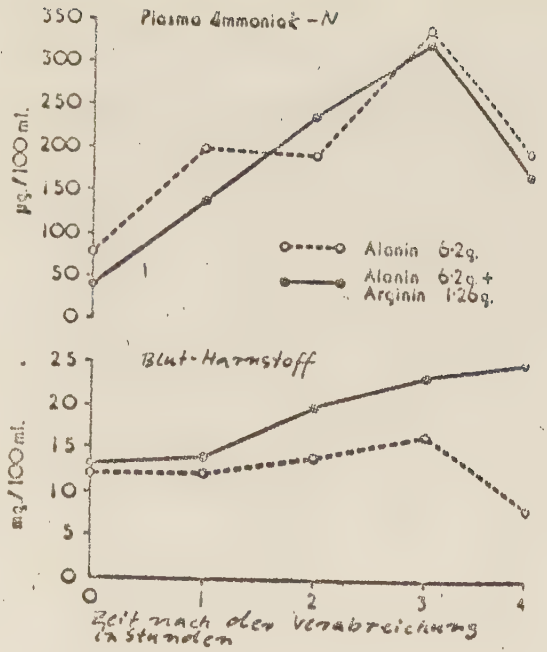


Abb. 55 (nach 64). Wirkung einer oralen Gabe von (a) l-Alanin (0,6 g/kg), (b) l-Alanin (0,6 g/kg) und Arginin (0,125 g/kg) auf den Gehalt des Blutes an Harnstoff und Ammoniak.

müssen erst noch genauer untersucht werden. In diesem Beispiel kam es zwar nicht zu einer Senkung des Plasmaammoniakspiegels - die Werte blieben etwa gleich, wie bei Gabe von Alanin allein -, aber der Blutharnstoffspiegel stieg erheblich an als Zeichen für eine kräftig gesteigerte Ammoniakentgiftung. Hier wäre es interessant gewesen, den weiteren Kurvenverlauf innerhalb der nächsten Stunden zu sehen.

Über die Ergebnisse der Plasmaaminosäurespiegelmessungen nüchtern und nach Proteingabe oral siehe Tab. LXII. Wie hoch die Proteingabe war, ist leider nicht angegeben. Interessant sind zunächst einmal die Nüchternwerte von Glutamin und Glutaminsäure, die gegenüber dem Normalfall verdoppelt sind als Zeichen eines verstärkten Ammoniakeinbaus in Glutamin. Der Ornithinspiegel war erniedrigt, jedoch nicht extrem. Dies steht in Übereinstimmung mit der mäßigen klinischen Symptomatik und der nur eingeschränkten Ammoniakentgiftungsfähigkeit, die mit einem gesunden Leben bei niedriger Proteindiät vereinbar ist. Die Alanin- und Argininspiegel nach Gabe dieser Stoffe sind erhöht. Dies darf insofern als interessanter Hinweis gewertet werden, als daraus klar wird, daß Arginin also auch bei oraler Gabe seine metabolische Ammoniakentgiftungswirkung entfalten kann. Geht man davon aus, daß die Alaningabe ebenso wie die Proteinaufladung einer Stickstoffbelastung des Körpers gleichkommt und vergleicht dann die Werte für Glutamin und Glutaminsäure und Harnstoff in den Kolumnen 1,2 und 5,6 der Tab. LXII, so läßt sich folgendes ablesen. Während es bei Proteingabe allein zu einer geringfügigen Verringerung

Aminosäuren	Nüchtern (mg./100 ml.)	3 Stunden nach der Proteinbelastung (mg./100 ml.)	Nüchtern (mg./100 ml.)	3 Stunden nach Protein Gabe Alanin (6·2g.) (mg./100 ml.)	Nüchtern (mg./100 ml.)	2 Stunden nach Alanin (6·2g.) Arginin (1·26 g.) (mg./100 ml.)	15 normale Erwachsene Nüchtern Mittelwert ± Standarda.
Glutamin	20·0	23·0	17·2	18·5	15·3	22·1	10·8 ±0·8
Glutamat ..	1·0	0·8	0·61	1·7	1·0	2·5	0·51 ±0·22
Citrullin	0·10	0·10	0·08	Nil	0·10	0·16	0·45 ±0·17
Ornithin	0·58	0·71	0·36	0·38	0·45	1·5	0·67 ±0·09
Arginin	0·84	0·75	0·29	0·51	0·65	2·3	1·5 ±0·42
Glycin	1·7	1·5	1·9	1·3	2·7	2·6	1·7 ±0·27
Alanin	3·4	4·4	2·0	5·1	4·2	18·5	2·8 ±0·63
Leucin	1·3	2·2	0·89	0·48	0·79	0·55	1·5 ±0·22
Harnstoff	14	17	12	16	13	20	14–50 (range)
Ammonia (µg. NH_3–N/100 ml.) ..	112	128	77	338	40	241	10–45 (Grenzwerte)

Tab. LXII (nach 64). Plasmaaminosäurespiegel. Nüchtern und nach oraler Gabe von Protein und Aminosäuren.

der Glutaminsäure kommt, so steigt diese bei Zugabe von Arginin ziemlich stark an. Trotz des sehr viel höheren Plasmaammoniakspiegels von 241 µg% NH_3-N nach 2 Stunden ist der Glutaminspiegel nur relativ gering mit 22,1 mg%. Dies deutet darauf hin, daß der Ammoniak, der im Glutamin fixiert wird, schnell zu Harnstoff umgebaut werden kann, wobei also wieder Glutaminsäure frei wird und auch der Harnstoffspiegel ansteigen wird. Dies beweist deutlich die metabolische Schutzfunktion der Argininingabe. Der Vollständigkeit halber sollen auch die Nüchtern-Glutaminwerte besprochen werden. Diese sind in Relation zu setzen zum Plasmaammoniakspiegel. Der Wert von 15,3 mg% Glutamin bei einem Plasmaammoniak von 40 µg% NH_3-N, der sich also knapp oberhalb des normalen Grenzbereichs bewegt, besagt also nur im Vergleich mit dem Normalwert von 10,8 mg% Glutamin, daß die Ammoniakentgiftungskapazität durch Einbau in Glutamin nicht so weitgehend erschöpft ist wie bei einem Glutaminspiegel von 20,0 mg%, da hier das Ammoniakangebot mit 112 µg% NH_3-N wesentlich höher war.

Die Aminosäurespiegel im Liquor cerebrospinalis zeigen ein sehr starkes Ansteigen der Glutaminsäure, was die Bedeutung des Gehirns bei der Ammoniakentgiftung durch Glutaminsäure wiederspiegelt. Das Glutamin als Ablagerungsmetabolit des vorläufig entgifteten Ammoniaks ist dagegen nur relativ geringfügig erhöht. Interessant ist die ziemlich starke Erniedrigung des Argininspiegels und der knapp übernormale Ornithinspiegel. Siehe dazu Tab. LXIII.

Das Ergebnis der Bestimmung der Aminosäuren im Urin findet [illegible] in Tab. LXIV. Die erste Probe wurde gewonnen, als das Kind im Koma lag und Glukose- und Elektrolytinfusionen bekam. Die anderen beiden Wertereihen wurden unmittelbar

Aminosäure	Konzentration (mg/100ml)	
	Patient	17 gesunde Kinder (Mittelwert mit Standardabweich.)
Glutamin	14	8·3±1·2
Glutamat	0·15	0·02 (<0·04)
Citrullin	0·02	0·015 (<0·035)
Ornithin	0·10	0·07±0·05
Arginin	0·08	0·34±0·10

Tab. LXIII (64). Das Niveau einiger Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis.

Amino Säure (mg/g N)	Während einer Krankheits-Episode	Nüchtern	Nach Proteingabe	Normale Kinder Mittelw. ± Standard-abweich.
Glutamin ..	110·0	67	38	16, 12
Glutamat ..	0·85	1·7	5·7	0·5, 0·2
Ornithin ..	0·53	0·3	0·62	0·15, 0·17
Arginin	0·23	0·58	0·82	0·22, 0·72
Äthanolamin ..	27·0	3·5	3·6	1·4, 1·3
Glycin	22·0	50·0	64·0	8·0, 5·7
Alanin	9·7	6·9	9·5	5·0, 2·2
Histidin ..	44·0	56·0	34·0	8·0, 12·0
Lysin	2·4	2·7	3·4	0·75, 2·1

Tab. LXIV (nach 64). Aminosäurespiegel im Urin.

vor einer Proteingabe und vier Stunden nach der Ingestion gewonnen. Die starke Erhöhung des Glutamingehalts läßt die Frage offen, ob es sich vorzugsweise um ein Filtrat auf Grund der hohen Plasmaglutaminspiegel oder um aktive Produktion durch die Nierentubuli handelt. Im Falle der außerordentlich starken Erhöhung der Glycinwerte scheint es sicher, daß dieses Glycin durch Ammoniakentgiftung mit Hilfe der Glyoxylase in den Nierentubuli erfolgt. Ungeklärt ist der hohe Äthanolaminspiegel während des Komas. Der konstant stark erhöhte Histidinspiegel zeigt an, daß auch Ammoniak in Histidin eingebaut wird. Im übrigen fällt auf, daß sämtliche Aminosäurewerte im Urin erhöht sind. Dies darf wohl eindeutig darauf zurückgeführt werden, daß die Niere den Plasmaammoniak in einen sehr lebhaften Stoffwechsel mit einbezieht, als deren Folge die verschiedenen Aminosäuren mehr oder weniger stark produziert werden.

Die Bestimmung der Leberenzymaktivität des Harnstoffzyklus wurde an Hand von Biopsiematerial durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich in Tab. LXV. Hierbei fällt auf, daß die Ornthintranscarbamylase stark empfindlich für unterschiedliche ph-Werte ist. Obwohl bei ph 8,0 die Aktivität durchaus im akzeptablen Normalbereich liegt, so sinkt sie bei ph 7,0 auf nur 25 % der normalen Aktivität. Darin wird ein genetischer Unterschied angedeutet, da die Ornithintranscarbamylase des Normalen sich bei einer ph-Erniedrigung von 8,0 auf 7,0 nur ganz geringfügig erniedrigt. Bei der Untersuchung der Affinität der Ornithin-Transcarbamylase für ihre zwei Substrate Ornithin und Carbamylphosphat, wie sie in Tab. LVII dargestellt ist, zeigt sich eine außerordentlich geringe Affinität für Carbamylphosphat mit einem k_m-Wert von nur 0,34 mMol.

	Patient (Einheiten)	Normalwerte Mittelwert u. Grenzwerte
Carbamyl Phosphat Synthetase	250	320 (182–615)
Ornithin-Transcarbamylase		
bei pH 7·0	1288	5183 (3950–6650)
bei pH 8·0	4332	5787 (3900–9090)
Arginin Succinat Synthetase	13·5	37
Arginin Succinase ..	115	177
Arginase	24,833	38,420 (24,600–56,300)

1 Einheit = 1 µMol Produkt/h/g Gewebe

Tab. LXV (nach 64). Leberenzymaktivität im Harnstoffzyklus.

	Patient	Normale Kontrollperson
Km für Ornithin	0·89 mMol	1·26 mMol
Km für Carbamyl Phosphat	0·34 mMol	1·45; 0·95 mMol (Mittelwert)
Aktivität bei pH 7,0 ..	1288 Einheiten*	5183 (Mittelw.)
Aktivität bei pH 8,0 ..	4332 Einheiten*	5787 (Mittelw.)
Verhältnis der beiden Aktivitäten*	3·3	1·44 (Mittelw.)

*1 Einheit = 1 µMol Produkt/h/g Gewebe

Tab. LXVI (nach 64). Eigenschaften der Ornithin-Transcarbamylase.

Auch in diesem Fall konnte man im Urin Orotsäure, Uridin und Uracil, die Metaboliten der Pyrimidinsynthese und des -abbaus nachweisen. Bei Niedrigproteindiät fand man 18 mg Orotsäure und 18mg Uracil täglich. Uridin wird ziemlich reichlich im Urin ausgeschieden. Es verschwand jedoch völlig bei Niedrigproteinaufnahme. Werte wurden keine angeben.

Die differenzierte Erniedrigung der Ornithin-Transcarbamylaseaktivität bei verschiedenem ph-Wert zeigt an, daß eine andere Art von Defekt vorliegen muß als in den in vorigen Kapitel beschriebenen Fällen. Eine Ähnlichkeit besteht noch am ehesten mit der Mutter von Fall E. Auch diese zeigte unterschiedliche Aktivität in Abhängigkeit vom ph-Wert und war phänotypisch relativ gesund. Zur Genetik dieses hier besprochenen Falles ist zu sagen, daß Plasmaammoniak, Glutamin und Glutaminsäurespiegel in der Mutter sowohl in nüchternem Zustand als auch nach Proteiningestion normal waren. Der Vater wurde nicht untersucht, aber es bestand kein anamnestischer Hinweis auf Proteinintoleranz.

X. Kapitel

Defekt der Aktivität von Carbamylphosphat-Synthetase und Ornithin- Transcarbamylase.

CORBEEL et al. (17) beschreiben einen Fall von Ammoniakintoxikation durch einen Defekt der Harnstoffgenese mit Störung der Aktivität der Carbamylphosphat-Synthetase und der Ornithin-Transcarbamylase. Die Stelle des biochemischen Blocks geht aus Abb. 36 hervor.

Es handelt sich um ein Mädchen, das erste gesunde Kind unverheirateter Eltern. Die antenatale und die neonatale Anamnese waren normal. Das Geburtsgewicht betrug 3,5 kg. Das Mädchen begann im Alter von 14 Tagen zu erbrechen. Mit einem Monat kam es ins Krankenhaus. Ihre Mutter konnte es nicht wecken. Das Mädchen blieb 48 Stunden im Koma. Ausgedehnte Untersuchungen brachten nicht den Grund der Krankheit zu Tage. Die einzigen abnormen Befunde waren ein diffuses, langsames Wellenmuster des EEGs und eine leichte Zunahme der Urinaminosäuren in der Papierchromatographie. Das Kind wurde mit intravenöser Gabe von Elektrolyten behandelt und ohne Diagnose 14 Tage später entlassen. Danach entwickelte sich das Mädchen nur langsam fort. Innerhalb von 12 Monaten war ihr Gewicht erst auf 10 kg gestiegen. Sie konnte sich nicht allein aufsetzen. Das Erbrechen kehrte wiederholt zurück. Bei diesen Brechattacken befand sich das Mädchen offensichtlich im Präkoma. Es wurde schläfrig und verweigerte jede Nahrungszufuhr für 12 bis 14 Stunden. Sie erholte sich jedoch spontan,

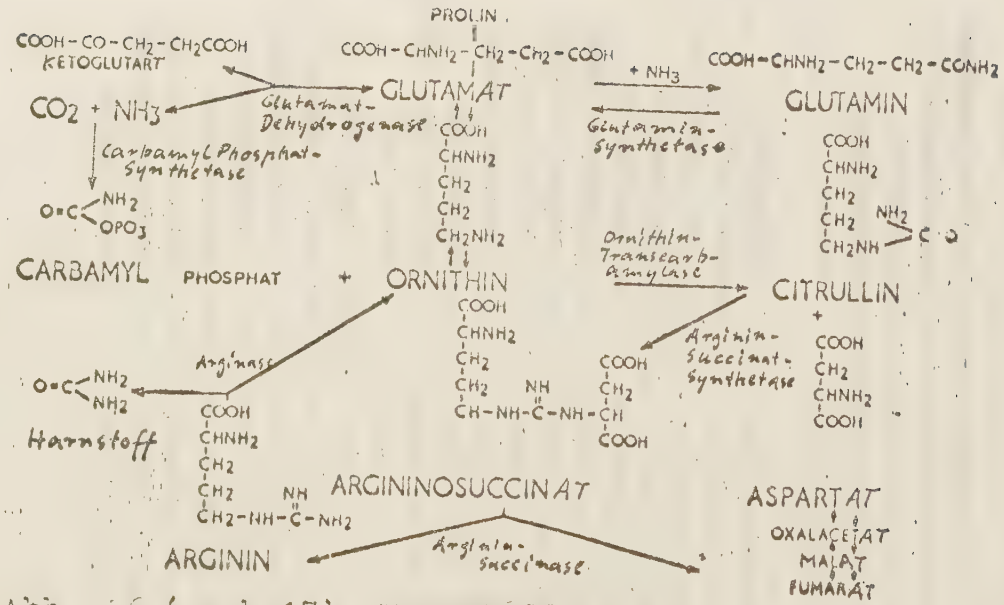


Abb. 36 (nach 17). Harnstoffzyklus.

wenn ihr die Mutter Wasser bot. Es bestand keine Diarrhoea. Mit einem Jahr nahm das Erbrechen an Häufigkeit zu.

Mit 18 Monaten wurde das Mädchen wieder ins Krankenhaus eingeliefert wegen ihrer mangelhaften Entwicklung und einer milden geistigen Retardiertheit. Zu dieser Zeit war das Mädchen ziemlich gut ernährt, wog 10 kg; die Länge betrug 78 cm. Sie konnte nicht ohne Unterstützung stehen und war hypotonisch. Es bestand eine leichte Mikroenzephalie. Der Kopfumfang maß 43 cm. Auf ihre Umgebung reagierte das Mädchen ziemlich gut. Der Röntgenbefund des Gastrointestinaltrakts war normal, ebenso das Knochenalter.

Während der ersten Woche im Krankenhaus erbrach das Mädchen mehrmals täglich, hielt aber ihr Gewicht. Die üblichen Blut-, Urin- und Liquorwerte waren normal. Die einzigen abnormalen Funde waren eine Erhöhung der Transaminasen im Blut: GOT 172 Einheiten, GPT 131 Einheiten. Das Gesamtprotein sowie die Befunde bei der Elektrophorese und Immunelektrophorese wurden als normal beurteilt.

Am achten Tag nach der Ankunft vermehrte sich das Erbrechen plötzlich. Das Mädchen verlor 500 g innerhalb von 24 Stunden und kam ins Koma. Die Leber, die vorher normale Größe aufgewiesen hatte, war leicht vergrößert. Blut-ph und Plasmaelektrolyte waren normal. Zum ersten Mal wurden nun in dem Fall Blutammoniakwerte bestimmt, die sehr hohe Werte ergaben. Es wurden 300 $\mu g\%$ NH_3-N im Blut gemessen. Der Blutharnstoff lag nur auf einer Höhe von 26 mg%. Plasmabilirubin war normal, die Transaminasen verblieben hoch mit GOT 176 und GPT 200 Einheiten.

Die Aldolase lag bei 6,5 Einheiten, LDH bei 196 Einheiten. Die LDH war also erniedrigt, da der Normalwert bei 340 bis 600 Einheiten liegt.

Das Chromatogramm wichtiger Plasmaaminosäuren ist in Abb. 37 wiedergebeben. Es zeigt, daß fast kein Arginin gebildet wurde. Der gemessene Wert betrug nur 0,4 µMol/100 ml. Citrullin war an der unteren Grenze der Norm mit 1,9 µMol/100 ml, Ornithin dagegen vermehrt mit 13,4 µMol/100ml. Glutamin war nicht meßbar auf Grund eines technischen Fehlers; ebenso wurden vom Prolin keine Messungen gemacht. Serin, Leucin, Isoleucin, Valin, Phenylalanin, Tyrosin und Threonin waren vermindert. Glutaminsäure war vermehrt mit 64 mikromol%, genauso Äthanolamin. Glycin, Alanin und Asparaginsäure waren innerhalb der Normalwertsgrenzen; Lysin war erhöht.

Die quantitative Chromatographie der Aminosäuren im Urin zeigte eine sehr niedrige Ausscheidung von Arginin und Ornithin. Die anderen Aminosäuren waren hauptsächlich in der Nähe der unteren Grenze des Normalbereichs.

Die Aminosäurenanalysen im Liquor cerebrospinalis 5 Tage nach dem ersten Plasmachromatogramm in Abb. 38 zeigten eine Vermehrung an Glutamin und Glutaminsäure, eine Abnahme von Arginin und erniedrigte oder normale Spiegel von Ornithin und Citrullin.

Zu Beginn des Komas wurde das Kind mit intravenöser Gabe von Elektrolyten für 4 Tage behandelt. Nach 24 Stunden erwachte es bereits aus dem Koma. Darauf setzte man eine Niedrigproteindiät von 0,5 g Protein/kg Körpergewicht/die

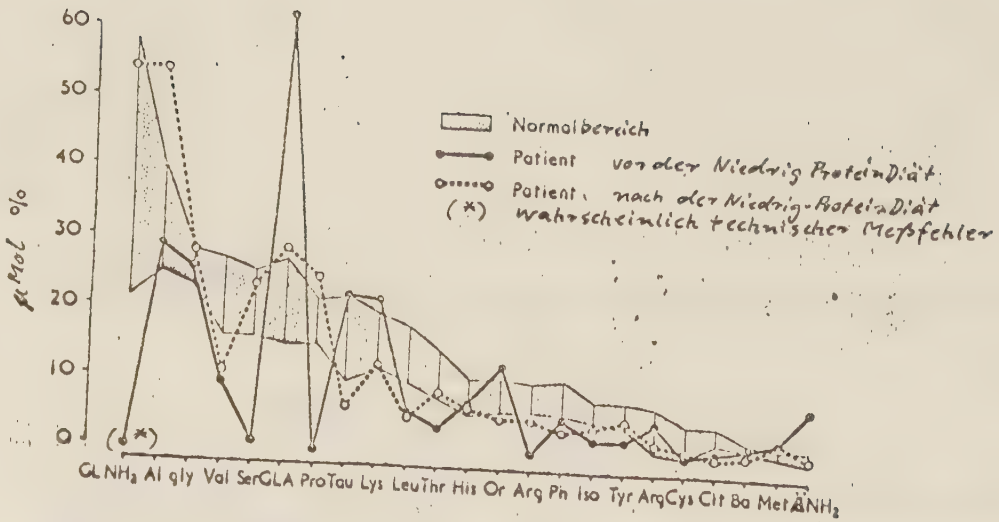


Abb. 37 (nach 17). Plasmaaminogramm vor und nach Niedrigproteindiät, verglichen mit dem Gesunden.

	Patient	12 Kontrollen vom selben Alter
Carbamyl Phosphat Synthetase ..	4·14	7·8-28·8
Ornithin Transcarbamylase ..	38·7	105-131
Arginin-Succinase ..	31·3	21-50
Arginase..	9060	2610-6134
Glutamat-Dehydrogenase	1920	175-4560
GOT	8100	632-5868
GPT	1854	60-2520

Tab. LVII (nach 17). Leberenzymaktivität in mikromol/Stunde je g Leber.

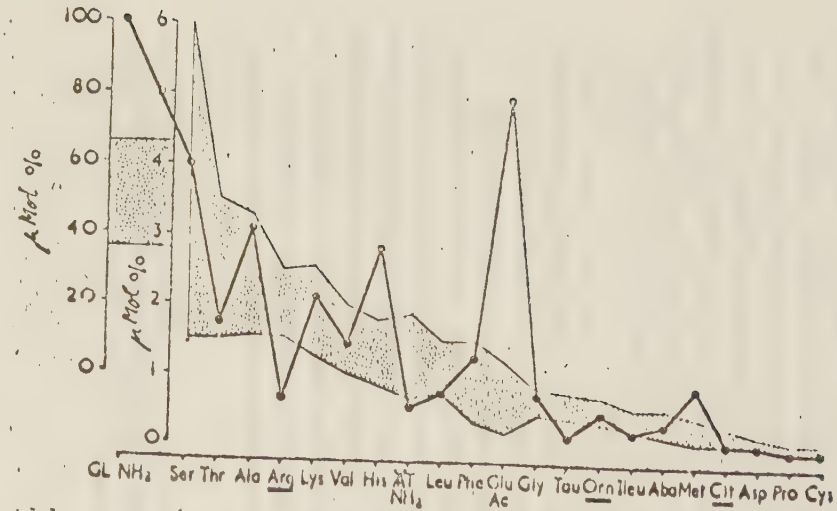


Abb. 38 (nach 17). Aminogramm im Liquor des Patienten. Normalbereich schraffiert.

ein. Nach nur 10 Tagen dieser Diät war das Aminosäuren-chromatogramm im Plasma ganz verändert. Die Glutaminsäure war im Normalbereich, aber Glutamin war vermehrt auf 76,3 mikromol%. Prolin und Serin waren in normaler Menge anwesend. Arginin und Citrullin blieben niedrig. Siehe dazu Abb. 37. Interessant ist die starke Erhöhung von Alanin. Glycin befand sich an der oberen Grenze des Normalbereiches, ebenfalls Serin. Alle übrigen Aminosäuren lagen an der unteren Grenze des Normalbereichs oder knapp darunter. Histidin und Methionin, die 5 Tage nach dem Koma sehr stark erhöht waren, wie Abb. 38 zeigt, waren wieder auf den Normalwert zurückgegangen. Diese Niedrigproteindiät wurde für 3 Monate fortgesetzt. Dabei kam es zu keinem Erbrechen und das Mädchen nahm 1 kg an Gewicht zu. Die Transaminasen wurden normal und der postprandiale Blutammoniak blieb unter 100 µg% NH_3-N.

Nach drei Monaten wurde die Proteindiät auf 1 g Protein je kg Körpergewicht/die erhöht. Dies wurde gut vertragen in den nächsten 6 Monaten. Das Gewicht nahm 3 kg zu und das Mädchen wuchs 6 cm. Die mentale Retardiertheit blieb jedoch. Danach bekam das Mädchen wieder eine Normalproteindiät von 3 g Protein/kg/die für 3 Tage. Bereits am ersten Tag dieser ungerechtfertigten Proteinerhöhung erbrach das Mädchen und war am dritten Tag komatös mit einem Plasmaammoniakspiegel von 232 µg% NH_3-N. Der Plasmaharnstoff war dabei nicht erhöht. Siehe dazu Tab. LXX.

19 Tage nach dem Koma wurde eine Leberbiopsie vorgenommen. Die Architektur der Leber war normal. Die Leberzellen waren geschwollen und zeigten eine feine fettige Degeneration.

Die Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme der Leberbiopsie finden sich in Tab. LXVII. Hier zeigt sich, daß die Enzymaktivität der Ornithin-Transcarbamylase auf 35 % des niedrigsten Vergleichswertes erniedrigt war, die der Carbamylphosphat-Synthetase auf 50 %. Argininsuccinase, Arginase, Glutamatdehydrogenase und Alaninaminotranspherase waren normal. Erhöht war die Aspartat-Aminotranspherase.

Zur weiteren Untersuchung wurden eine Reihe von Tests durchgeführt nach 8-stündiger Nüchternheit. Die Ergebnisse finden sich in Tab. LXVIII. Ammoniumchlorid wurde durch intravenöse Infusion über 20 Minuten gegeben. Dabei wurden 90 mg NH_4Cl/kg Körpergewicht für den ersten Test gegeben, der einen Monat nach einem Koma ausgeführt wurde. Beim zweiten Test wurden 40 mg NH_4Cl/kg 6 Monate nach einer Niedrigproteindiät gegeben. Diese Versuche mit Ammoniumchloridinfusion erscheinen recht gewagt. Das Kind kam auch sehr folgerichtig nach jeder Infusion ins Koma mit Müdigkeit und Somnolenz. Da jedes Ammoniakintoxikationskoma zu organischer, neuronaler Degeneration mit bleibenden geistigen Schäden führen kann, auch wenn sich diese im Einzelfall des Komas durch die nur geringfügige allmähliche Senkung des Intelligenzgrades nur schwer klinisch objektivieren lassen, so erscheint es kontraindiziert, Maßnahmen zu ergreifen, die eine metabolische Ammoniumintoxikation schwersten Grades auslösen.

Auch bei der Erforschung der Belastbarkeit mit Aminosäuren und deren Wirkung auf den Ammoniakspiegel

Test	Patient			Kontrolle		
	Zeit (Min.)	NH_3 (µg./100 ml.)	Harnstoff mg%	Zeit (Min.)	NH_3 (µg./100 ml.)	Harnstoff mg%
NH_4Cl I.V. (90 mg./kg.)	0 60 120 210	47 375 184 84	9·6 8·6 8·6 7·2	0 60 120	40 114 42	21 26 24
NH_4Cl I.V. (40 mg./kg.)	0 30 60 120 180	49 283 85	14·6 14 12	0 30 60 120	55 128 50 53	14·6 15·4 14·6 15·4
L-Lysin I.V. (100 mg./kg.)	0 60 180	74 55 69	25 16·2 16	0 60 180	56 62 44	19·3 20 20·5
DL-Ornithin oral (200 mg./kg.)	0 120 180	33 67	27 20	0 60 120	56 48 55	14·6 15·4 16
Arginin I.V. (200 mg./kg.)	0 240	154 274		0 240	73 68	

Tab. LXVIII (nach 17). Wirkung der Aminosäure- und Ammoniakbelastung auf die Blutwerte von Ammoniak und Harnstoff.

	Normal		Patient			Kontrolle		
	Mittelwert	Standard-abweich.	Vorher	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Vorher	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden
Glutamin	43	21 -58	46	51·4	81·3	21·1	14,6	23·2
Glutamat ..	20	15 -57	26·5	49	23·2	11·3	10,3	6·9
Ornithin	9·7	4·6-11	5·6	95·4	57·3	4·6	37,3	70·1
Citrullin	3·4	1·7- 5	1·7	1·59	2	1·7	1,65	1·97
Arginin	8·2	2·8- 9·9	4·7	6·5	7·5	6	5,0	5·1
Lysin	19	15 -43	29·4	29·9	30	42	35	27
Prolin	15	9·2-19	9	13	14	9·5	9,4	7·9
Valin	23	10 -33	15·5	16·1	17	10·4	9,3	9·9
Isoleucin	7·2	3·4- 9·2	4·2	4·9	6·1	3·5	3,5	3·9
Leucin	13·9	6·4-16	6·4	6·4	9·3	6·4	5,0	6
Phenylalanin ..	8	3·5-10	3·9	4·1	4·7	3·9	4,7	3·9
Tyrosin	6	3·4- 8·6	6	8·2	7	4·5	4	3·1
Aspartat ..	4	0·8- 7·5	1·5	3·4	2·9	3·8	3·3	1·3
Alanin	37	18 -39	90·1	77·4	61·1	18·2	14	14·7
Glycin	26·8	15 -29	33·9	28·9	22·4	15·2	13·9	17·1
Serin	21·4	11 -20	28	31	7·9	12·6	7·1	9·5
Äthanolamin ..	1·4	1 - 2·5	0·5	1·1	1	2·6	3·1	1·9
Threonin	11	9 -15	10·5	11·2	9·8	10·9	7·2	7·49
Taurin	15	9 -21	5·2	5·9	7·4	20·8	20·8	10·1
Histidin	10	6 -10	8·8	9·1	9·5	6·5	6	6·19
Methionin	2·2	1·4- 3·7	3·3	3·3	3·6	1·7	2·3	2
Cystin	3·4	SPRAY- 4·5	0·2	0·5	0·7	0·5	0·6	0·7
α-Amino butyrat ..	2·3	1·1- 3·7	1·9	1·6	2·4	1·6	1·5	1·8

Tab. ILXX (nach 17). Plasmaaminosäuren in µMol vor und während oraler dl-Ornithinbelastung mit 200 mg/kg.

Tag	1	2	3	Mittelwert	4	5	6	Mittelwert
Proteinaufnahme g/kg/die*	1	1	1	1	3	3	3	3
Blut: Harnstoff mg%	21	25	24	23	23	25	24	24
NH_3-N µg%		74					232	
Aminosäuren mg%		44					38·9	
Urin (ml/die)	62	50	51		160	150	45/10 h	
Total-N (mg/24 h)	495	380	445	440	960	2220	455/10 h	1424
Harnstoff-N (mg/24 h)	306	238	235	257	830	712	250/10 h	714
% des totalen Stickstoff	64	62	53	59·7	86	32	55	57·7
NH4 (mÄquivalent/24 h)	5·6	7	9·8	7·4	11·2	29·4	3·6	14·7
% des totalen N_2	14·5	25	29·5	23	15·6	15	11·8	14·1
Aminosäure-N (mg/24 Stunden)	37·3	20	20·4	28·4	43	58	21/10 h	50
% des totalen Stickstoff	7·4	5	4·4	6·4	4·5	2	4·6	3·4
Kreatin-N (mg/die)	33	27	27	29	377	51	22/10 h	48
% des totalen Stickstoff	4·5	7	5	5·5	3·3	2·3	5	3·7
Total				94·6				78·9

Der Patient wog 13,5 kg (bei Tag 1-3) und 12,8 kg (bei Tag 4-6).
* Proteinaufnahme 1g/kg (bei Tag 1-3) und 3g/kg (bei Tag 4-6).

Tab. LXX (nach 17). Wirkung von Niedrig-Protein-Diät von 1 g/kg/die und Hoch-Protein-Diät von 3 g/kg/die auf den Stickstoffmetabolismus des Patienten.

ist äußerste Vorsicht ratsam. Die Infusion von 150-200 mg L-Arginin/kg/Körpergewicht intravenös langsam in vier Stunden in einer 5-%-igen Glukoselösung führte zu sehr hohen Ammoniakwerten, die auch nach 4 Stunden eine Konzentration von 200 µg% NH_3-N hatten. Leider fehlen hier Angaben über die Harnstoffwerte. Allerdings läßt sich dieser Versuch auch sonst in jeder Hinsicht nur schlecht verwerten, da der Ausgangsblutammoniakspiegel bereits einen ziemlich hohen Wert von 154 µg% NH_3-N hatte. Hier lag also bereits eine metabolische Entgleisung stärkeren Ausmaßes vor.

Bei intravenöser Infusion von L-Lysin in einer Menge von 100 mg/kg Körpergewicht über 30 Minuten kam es zu einer relativ geringfügigen Verminderung des Blutammoniakspiegels, aber gleichzeitig zu einer relativ starken Erniedrigung des Blutharnstoffs. Die Veränderung im Blut 60 Minuten nach Lysingabe war so eindeutig, daß man auf einen kausalen Zusammenhang schließen darf. Ammoniak im Blut ging von 74 auf 55 µg% NH_3-N und der Harnstoff im Blut von 25 auf 16,2 mg% zurück. Lysin scheint demnach die Ammoniakentgiftung zu fördern, wie sich aus der signifikanten Erniedrigung des Ammoniakspiegels im Blut ergibt. Die Erniedrigung des Harnstoffspiegels geschieht wohl durch Exkretion in der Niere und mangelnde metabolische Nachlieferung. Dies bedeutet, daß l-Lysin die NH_3-Bindung unter Umgehung des Harnstoffzyklus fördert.
D-L-Ornithin wurde in einer Menge von 200 mg/kg Körpergewicht oral gegeben. Es kam nach 180 Minuten zu einer Steigerung des Blutammoniakspiegels von 33 auf 67 µg% NH_3-N. Gleichzeitig kam es zu einem

Rückgang im Harnstoffspiegel von 27 auf 20 mg%. Bei Untersuchung der Plasmaaminosäurenspiegel bei diesem Test, wie er in Tab. ILXX wiedergegeben ist, konnte man eine Steigerung des Ornithinspiegels beobachten. Oral gegebenes Ornithin führt also zu einer Steigerung im Blut-NH_3-Spiegel. Im übrigen waren die Spiegel von Glutaminsäure und Glutamin erhöht. Die Arginin-, Citrullin-, und Prolinkonzentrationen veränderten sich nicht signifikant.

Die ausgezeichnete Wirkung von Niedrigproteindiät konnte bei dieser Patientin gezeigt werden. Nachdem das Mädchen auf eine Niedrigproteindiät von 0,5 bis 1,0 g Protein /kg Körpergewicht /die 5 Monate eingestellt war und es dem Mädchen gut ging, so kam es nach 3-tägiger Proteindiät von 3 g/die ins Koma. Der Ammoniakspiegel betrug dabei 232 µg% NH_3-N. Bereits am ersten Tag der 3-g-Protein-Belastung/kg Körpergewicht stellte sich Erbrechen als Zeichen eines Durchgangssyndroms ein. Die Beobachtungen und Meßwerte über den Stickstoffmetabolismus bei diesem Krankheitsfall finden sich in Tab. LXX. Beim Übergang von 1g Protein auf 3g/kg/die, für die die Ammoniakmeßwerte 74 und 232 µg% NH_3-N stehen, kommt es am zweiten Tag zu einer Steigerung der Urinmenge auf das Dreifache und zu einer Steigerung der Totalstickstoffausscheidung auf das Fünffache von 440 auf 2220 mg/24 Stunden. Während am ersten Tag der Proteindiätänderung der Harnstoffanteil 86 % betrug und auf das 4-fache gesteigert war, so betrug er am 2. Tag nur noch 32 %. Die Ausscheidung im Urin von Ammoniakstickstoff stieg von 7,4 auf 29,4 Milliäquivalent/24 h am zweiten Tag der 3g/kg/die-Proteindiät. Gleichfalls zeigte es sich, daß eine sehr starke Steigerung fast

auf das Doppelte bei der Stickstoffausscheidung in Form von Aminosäuren eintrat. Interessant ist auch die Ausscheidung als Kreatininstickstoff, die am zweiten Tag fast auf das Doppelte erhöht war.

Bei Niedrigproteindiät konnten Orotsäure und Uridin im Urin durch die Papierchromatographie nicht nachgewiesen werden. Mit der chemischen Methode konnte eine Orotacidurie zwischen 6 und 15 mg/24 Stunden nachgewiesen werden. Im Koma nach hoher Proteindiät stieg die Orotsäureausscheidung im Urin auf 190 mg/24 h.

Die genetischen Verhältnisse sind schwer zu klären. Die Mutter des Kindes war mehrere Male untersucht worden, auch während der Schwangerschaft. Die Blutammoniakwerte waren nüchtern und nach Mahlzeit immer normal. Zwei andere Geschwister der Mutter sind normal und haben einen normalen Blutammoniakspiegel. Auch der Vater hatte einen normalen Blutammoniakwert. Die völlige Abwesenheit von genetischen Defektsyndromen sowohl bei Eltern und auch Verwandten des Patienten einschließlich deren normalen Blutammoniakspiegel und die relative Milde der Krankheitssymptome beim Patienten machen es wahrscheinlich, daß hier ein anderer Enzymdefekt zu Grunde liegt als bei den Ornithin-Transcarbamylase- und Carbamylphosphat-Synthetase-Defekten der in den vorigen Kapiteln beschriebenen Fällen.

XI. Kapitel

Argininsuccinase-Defekt bei Argininsuccinaturie.

Eine weitere Störung des Harnstoffzyklus soll in diesem Kapitel beschrieben werden, die durch chronische metabolische Ammoniakintoxikation zu organischen Hirnsyndromen führt. Es handelt sich um die Argininsuccinase, die das geschwindigkeitslimitierende Enzym des Harnstoffzyklus ist (69). Es kann nach dem bisher Gezeigten keinem Zweifel unterliegen, daß die bei einer so bedeutsamen Störung des Harnstoffzyklus infolge der "Nadelöhrfunktion" der Argininsuccinase auftretende chronische metabolische Ammoniakintoxikation ähnlich wie bei Ornithin-Transcarbamylase-Defekt zu der dort beschriebenen hirnorganischen Degeneration führt.

MILLER et al. (76) untersuchten die Funktion der Harnstoffzyklusenzyme bei einem Jungen, der mit 16 Jahren starb. Er war geistig retardiert und teilweise taub. Seit dem Alter von 4 Jahren wurden bei dem Jungen Attacken von Müdigkeit und Ataxie beobachtet, die manchmal mit Konvulsionen einhergingen. Seine Mutter hatte auch festgestellt, daß das Haar des Jungen sehr brüchig war. Mit 16 Jahren kam er im schweren Präkoma ins Krankenhaus, geriet kurz danach in ein tiefes Koma und starb am 4. Tage. Der Blutharnstoffwert lag bei der Einweisung bei 25 mg% und stieg drei Tage später auf 53 mg%. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei diesem Patienten, wie noch genauer auszuführen ist, eine Argininsuccinase-Aktivität von nur 3 % des Normalen vorlag, so läßt

sich aus der unter diesem Aspekt als außerordentlich zu bezeichnenden Steigerung des Blutharnstoffspiegels trotz des stark behinderten Harnstoffzyklus auf eine ungewöhnlich hohe Blutammoniakkonzentration von der Größenordnung 1000 µg% NH_3-N schließen. Dieser Analogieschluß ist berechtigt unter Berücksichtigung des Verhältnisses von Harnstoffwert und Ammoniakwert bei ähnlicher Störung der Harnstoffbildung bedingt durch andere Enzyme, wie sie bereits besprochen wurden.

Das EEG war sehr stark abnorm. Die alkalische Serumphosphatase war mit 23 King-Armstrong-Einheiten bei 100 ml, was 162 internationalen Einheiten entspricht, erhöht. Wie auch bei anderen Harnstoffzyklusenzymdefekten bereits beschrieben wurde, so hatte der Patient erhöhte Leberenzymwerte. Leider werden diese nicht weiter angegeben. Gleichfalls ist es bedauerlich, daß keine Bestimmung des Ammoniakblutspiegels vorgenommen worden ist.

Bei dem Patienten lag eine außerordentlich große Argininsuccinaturie vor. Die starke Erhöhung des Argininsuccinats sowohl im Urin als auch im Plasma konnte durch Chromatographie bestätigt werden. Man nahm zwar keinen kompletten 24-Stunden-Urin, aber die tägliche Ausscheidung des Argininsuccinats im Urin lag doch bei mehr als 20 g.

Zur Absicherung der Versuchsergebnisse wurden alle Versuche kontrolliert durch frische Rattenleberpräparate. Hier wurden auch die Normalwerte der Harnstoffzyklusenzyme der Rattenleber bei 50 Tieren bestimmt. Siehe Tab. LXXII.

Da alle menschlichen Leberproben über eine verschieden lange Periode vor dem Versuch gefroren waren, so wurde der

Effekt des Frierens auf die Enzymaktivität überprüft. Bei Rattenleber, die über mehrere Tage gefroren gehalten wurde, konnte kein signifikanter Verlust der Aktivität der Enzyme in den gefrorenen Proben im Vergleich zu frischen Proben festgestellt werden.

Da in Leberhomogenaten des Patienten ein Chromogen durch Reaktion mit dem zur Arginin-Succinat-Bestimmung verwandten alpha-iso-Nitroso-Propiophenon zu fehlerhaft hohen Werten im Leerversuch führte, so wurde dieses Chromogen durch Dialyse mit einer frischen 0,01-molaren HCl-$KHCO_3$-Pufferlösung bei 4° C für eine Stunde entfernt. Diese Dialyse hatte keinen Effekt auf die Enzymaktivität.

Die Werte der Harnstoffzyklusenzymaktivitäten in der Leber des Patienten und ihr Vergleich zu den Kontrollebern zeigt deutlich die außerordentlich stark herabgesetzte Argininsuccinaseaktivität. Siehe dazu Tab. LXXI. Während die Aktivität der übrigen Harnstoffzyklusenzyme denen der menschlichen Kontroll-Lebern völlig gleich war, so war die Aktivität der Argininsuccinase beim Patienten weniger als 5 % des durchschnittlichen Kontrollwertes.

Es wurde auch noch eine teilweise Reinigung der Argininsuccinase aus der Leber vorgenommen. Zum ersten war dies nötig zur Bestimmung der Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität beim Patienten. Da diese durch die Harnstoffbildung gemessen wird, so mußte Argininsuccinase aus Rattenlebern gewonnen und zur Verfügung gestellt werden. Da die Argininsuccinat-Synthetase die Geschwindigkeit des Harnstoffzyklus limitiert, so konnte also ihr Meßwert nach Hinzufügung der Argininsuccinase nicht fehler-

Enzym.	Menschliche Kontroll-Leber-Proben					Mittel ± StA.	Leber vom Patienten	Ratten-Leber
	1	2	3	4	5			
Carbamyl-Phosphat-Synthetase		213	168	95	149	156 ±29	195	300
Ornithin-Transcarbamylase	4210	6230	3660	4400	3440	4388 ±537	3295	13500
Arginin-Succinat-Synthetase	53	70	100	88	62	75 ±9	87	80
Argininsuccinase	377	310	310	208	177	276 ±39	<13	200
Arginase	28900	29500	57800	33400	18600	33600 ±7535	20600	115000

Aktivität ausgedrückt in Einheiten/g Leber/h.
Rattenwert ein Mittelwert von 50 Ratten.

Tab. LXXI (nach 76). Harnstoffzyklus-Enzymaktivität in der Leber.

haft verändert werden. Des weiteren wurde die Argininsuccinase der Patientenleber gereinigt, um den niedrigen Spiegel genauer bestimmen zu können. Die partielle Reinigung resultierte in einem Ansteigen der Argininsuccinaseaktivität auf das 4-5-fache sowohl bei Rattenkontrollen als auch bei menschlichen Kontrollen. Das erhaltene Präparat enthielt weder Argininsuccinat-Synthetase noch Arginaseaktivität. Deshalb erforderte die Bestimmung der Argininsuccinaseaktivität bei diesen Präparaten die Zugabe von Arginase.

Bei Bestimmung der Argininsuccinaseaktivität in den teilweise gereinigten Präparaten wurde die niedrige Aktivität des Enzyms in der Leber des Patienten bestätigt. Die spezifische Aktivität der Präparate erreichte bei Rattenleber 5,5 Einheiten/mg Protein und bei der menschlichen Kontrolleber 8,7 Einheiten/mg Protein. Die spezifische Aktivität bei der Leber des Patienten betrug mit 0,25 Einheiten/mg Protein nur ungefähr 3 % der menschlichen Kontroll-Leber. Die Tabellen LXXII und LXIII geben Einblick in die Zusammensetzung der Versuchsflüssigkeiten bei der Argininsuccinase-Bestimmung und den klinischen Hintergrund der Leberpräparate.

Die genetischen Zusammenhänge bei Argininsuccinasemangel konnten durch die Untersuchungen von TOMLINSON et al. (122) sehr weitgehend geklärt werden. Untersucht wurden die menschlichen Blutzellen von 54 normalen Personen und von 3 Patienten mit Argininsuccinaturie. Zwei dieser Fälle waren Geschwister. Bei diesen wurde eine Familienstudie durchgeführt. Die beiden Geschwister M und K waren zur Zeit der

	Leber-Enzym-Präparat (ml)	Arginin-Succinat (8 mg/ml) (ml)	Phosphat-Puffer pH 7,5 (ml)	Wasser	Arginase (1 mg/ml) (ml)
Leerversuche					
Argininsuccinat	-	0·2	0·1	0·7	-
Argininsuccinat u. Arginase	-	0·2	0·1	0·5	0·2
Leberenzympräp. u. Arginase	0·1	-	0·1	0·6	0·2
Leberenzymversuche					
Patient	0·1	0·2	0·1	0·4	0·2
Patient	0·2	0·2	0·1	0·3	0·2
menschliche Kontrolle	0·02	0·2	0·1	0·5	0·2
Rattenkontrolle	0·02	0·2	0·1	0·5	0·2

Tab. LXXII (nach 76). Zusammensetzung der Versuchsflüssigkeit zur Argininsuccinase-Bestimmung in teilweise gereinigten Leberenzympräparaten.

Kontrolle Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Todesursache	Leber-Gewicht (g)	Aussehen der Leber	Leber-Histologie
1	60	♂	Coronarthrombose	1510	blutgefüllt	Leichtfettig
2	40	♀	Kollapse der linken Lunge	1450	fettige Infiltration	
3	1	♀	Pulmonale Fibrose	325	vergrößert, blaß	zentrilobulär blutgefüllt
4	60	♀	Subakute Endocarditis mit Gerchraler Emboli	1230	normal	
5	60	♂	Lungenödem bei Corpulmonale und chronischer Bronchitis	1025	chronischer venöser Blutstau	

Tab. LXXIII (nach 76). Menschliche Leberkontrollpräparate und deren klinischer Hintergrund.

Untersuchung 10 und 13 Jahre alt. Beide waren schwer geistig retardiert und hatten Ataxie. Wahrscheinlich bestand bei beiden ein Ventrikelseptumdefekt des Herzens. Sie hatten beide bröckeliges Haar, wie auch der eingangs dieses Kapitels beschriebene Patient. Beide schieden bis zu 3 g Argininsuccinat täglich im Urin aus. Dieses Argininsuccinat ist auch im Liquor cerebrospinalis in einer höheren Konzentration als im Plasma enthalten. Ihre beiden Eltern waren nicht miteinander verwandt. Die drei Geschwister V, C und O sind völlig gesund. Die chromatographische Untersuchung von Urin und Plasma ergab normale Aminosäurenverteilung. Weiter wurde noch ein dreijähriger Junge J mit Argininsuccinaturie untersucht, der mit den anderen Fällen nicht verwandt ist.

Für den qualitativen Vergleich der Argininsuccinase-Aktivität in Hämolysaten machte man sich den Umstand zunutze, daß die chemische Reaktion der enzymatischen Spaltung von Argininsuccinat in Arginin und Fumarsäure reversibel ist. Das bei Zugabe von Arginin und Fumarsäure zu Hämolysaten entstehened Argininsuccinat dient also beim qualitativen Vergleich als Maßstab für die Funktion der Argininsuccinase. Unter Verwendung der in Tab. LXXIV angegebenen Konzentrationen von Arginin und Fumarsäure wurde die Argininsuccinaseaktivität der Argininsuccinaturiefamilie und einer Normalperson bestimmt. Siehe dazu Abb. 41.

Für die Beurteilung der genetischen Situation ergeben sich aus Abb. 41 deutliche Anhaltspunkte dafür, daß die Argininsuccinaturie recessiv vererbt wird. Bei den homozygoten Fällen von Argininsuccinaturie K und M läßt sich kein Argininsuccinat als Zeichen vorhandener Argininsuccinaseaktivität nachweisen. Bei den hetero-

Inkubationsglas (Alle Werte in ml)	Kaliumphosphat-Puffer 1·0 Mol pH 7·4	Fumarat 0·20 Mol pH 7·4	Arginin 0·20 M, pH 7·4	Hämolysat	Wasser
(a)	0·05	0·1	0·1	0·5	—
(b)	0·05	0·1	—	0·5	0·1
(c)	0·05	—	0·1	0·5	0·1
(d)	0·05	0·1	0·1	—	0·5

Tab. LXXIV (nach 122). Zusammensetzung der Versuchsmedien für den qualitativen Vergleich der Argininsuccinase-Aktivität von Hämolysaten der Blutzellen.

zygoten Fällen der Eltern Mr. und Mrs. kommt es zu einer geringeren Argininsuccinatbildung als im Normalfall N. Das gleiche ist der Fall bei den offensichtlich auch heterozygoten Geschwistern C und V der beiden Patienten. Sehr schön ist auch noch, daß sich unter den Geschwistern ein völlig genetisch gesundes Kind befand, nämlich O, das eine dem normalen Kontrollfall gleich intensive Argininsuccinatbildung als Zeichen normaler Argininsuccinasefunktion aufweist. Ein sechstes Kind dieser Eltern starb bereits mit 4 Monaten an Bronchopneumonie und konnte deshalb nicht getestet werden. Sowohl der Vater Mr. und die Mutter Mrs. scheiden kleine Mengen von Argininsuccinat im Urin aus. Beim Vater liegen die Werte bei 5 mg/die, bei der Mutter gehen sie bis zu 15 mg/die. Der Urin der phänotypisch gesunden Kinder wurde leider nicht untersucht. Eine zusammenfassende Darstellung dieser genetischen Verhältnisse findet sich in Abb. 39.

Bei der quantitativen Erfassung der Argininsuccinase und auch der Arginase maß man den entstandenen Harnstoff nach Zugabe von Argininsuccinat und Rattenarginase respektive Arginin im Überschuß. Die Ergebnisse finden sich in Tab. LXXV. Die quantitative Bestimmung der Argininsuccinaseaktivität bestätigt die bereits aufgezeigten genetischen Verhältnisse. Bei 54 normalen Personen lagen die Argininsuccinaseaktivitäten der Blutzellen zwischen 1,9 und 6,5 µMol Harnstoff/g Hämoglobin/Stunde; der Mittelwert lag bei 3,4 ± 1,2. Das als genetisch normal anzusehende, phänotypisch gesunde Kind O hat denn auch einen normalen Argininsuccinasewert von 3,0 mikromol Harnstoff/g Hämoglobin/h.

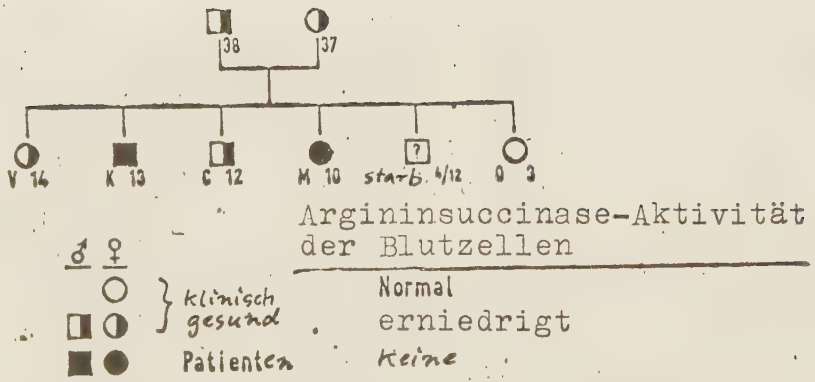


Abb. 39 (nach 122). Stammbaum der Patienten mit Argininsuccinaturie. Die Zahlen geben das Lebensalter in Jahren an.

	Argininsuccinase		Arginase	
	µMol Harnstoff/g Hämoglobin/h	µMol Harnstoff/ml Blutzellen/h	µMol Harnstoff je g Hämoglobin/h	µMol Harnstoff je ml Blutzellen/h
Durchschnittswert der Kontrollgruppe gesunder Personen	3·4 (S.A. ± 1·2)	1·3 (S.A. ± 0·4)	800 (S.A. ± 290)	300 (S.A. ± 100)
Vater (Mr.)	1·6	0·5	860	290
Mutter (Mrs.)	1·8	0·6	1260	420
V. (normal)	1·6	0·5	1390	480
K. (Argininsuccinaturie)	0	0	1230	430
C. (normal)	1·1	0·4	1030	370
M. (Argininsuccinaturie)	0	0	1070	390
O. (normal)	3·0	1·1	1370	500
J. (Argininsuccinaturie)	0	0	nicht bestimmt	

Tab. LXXV (nach 122). Quantitative Ergebnisse der Untersuchungen zur Argininsuccinase- und Arginase-aktivität menschlicher Blutzellen.

Die Eltern und Geschwister V und C, die alle phänotypisch normal waren, haben alle einen stark erniedrigten Argininsuccinaseaktivitätsspiegel, der im untersten Grenzbereich der bei normalen Personen gefundenen Werte liegt. Bei den beiden kranken Kindern mit Argininsuccinaturie in großem Umfang konnte bei diesem Versuch keine Argininsuccinaseaktivität nachgewiesen werden. Es kann jedoch angenommen werden, daß auch bei diesen beiden Patienten K und M eine geringfügige Argininsuccinaseaktivität vorlag, da sie einen normalen Blutharnstoffspiegel hatten. Ähnliche Verhältnisse lagen auch bei dem eingangs dieses Kapitels besprochenem Fall vor, wo die Argininsuccinaseaktivität bei 3 % des Normalen lag. Durch den methodischen Fehler, der eine geringere Aktivität als 6 % der Argininsuccinase nicht mehr feststellen läßt, so erscheint also bei den Familienuntersuchungen die unter 6 % liegende Argininsuccinaseaktivität etwas irreführend als Null.

Die Arginaseaktivität, die bei einer Kontrollgruppe von 32 Personen zwischen 150 und 1400 µMol Harnstoff/g Hämoglobin/h lag, wobei der Mittelwert 800 ± 290 war, zeigt, daß in der Argininsuccinaturiefamilie kein Arginasedefekt vorliegt. Die geringfügige Erhöhung gegenüber dem Mittelwert der normalen Gruppe ist möglicherweise Zeichen einer geringen Aktivitätserhöhung bei niedrigem Substratangebot. Dies läßt sich jedoch aus den vorliegenden Messungen nicht mit Sicherheit schließen, zumal auch das genetisch normale Kind O einen erhöhten Wert aufweist.

Beim Vergleich der klinischen Symptomatik von Patienten mit Ornithintranscarbamylasemangel mit denen mit Argininsuccinasemangel fällt auf, daß bei letzteren eine relativ bessere Toleranz für Stickstoffbelastung durch die Eiweißzufuhr mit der normalen Nahrung vorliegt. Jedenfalls kommt es nicht bereits in frühester Kindheit zu Perioden mit Erbrechen, Stupor und Koma. Dennoch führt natürlich die chronische permanente Ammoniakvergiftung zur irreversiblen mentalen Retardierung durch neuronale Degeneration. Ein Arginasemangel liegt offensichtlich nicht vor, da Arginin in genügender Menge entstehen muß, wie sich aus den normalen Harnstoffspiegeln und der normalen Arginaseaktivität ergibt. Es kann angenommen werden, daß die relativ größere Fähigkeit, in den metabolischen Kreislauf gelangenden Stickstoff auszuscheiden, beim Patienten mit Argininsuccinaturie darin besteht, daß das Argininsuccinat die Rolle des Harnstoffs zum Teil übernimmt. Siehe dazu Abb. 40.

1) Ammoniumbikarbonat + 2 ATP Carbamylphosphat + 2 ADP + anorg. Phosphat	⇅ Carbamylphosphat-Synthetase
2) Carbamylphosphat + Ornithin Citrullin + anorgan. Phosphat	⇅ Ornithin-Transcarbamylase
3) Citrullin + Aspartat + ATP Argininsuccinat + AMP + anorg. Phosphat	⇅ Argininsuccinat-Synthetase
4) Argininsuccinat Arginin + Fumarat	⇅ Argininsuccinase
5) Arginin + H_2O Harnstoff + Citrullin	⇅ Arginase

Abb. 40 (nach 76). Vereinfachter Harnstoffzyklus.

XII. Kapitel

Ein unklarer Fall angeborener Hyperammoniämie.

Über einen unklaren Fall angeborener Ammoniakintoxikation berichten COLOMBO et al. (13). Der im Titel ihrer Arbeit benutzte Ausdruck Lysinintoleranz scheint nicht gerechtfertigt. Manches spricht dafür, daß es sich um einen Fall von Argininsuccinatsynthetasedefekt handeln könnte. Die Lysinblutspiegelerhöhung wäre damit jedoch nicht erklärt.

Es wird ein Mädchen besprochen, das 10 Tage vor dem berechneten Geburtstermin nach unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf geboren wurde. Das Geburtsgewicht betrug 3600 g. Das Mädchen bekam Erbrechen bereits in den ersten Wochen. Eine Verschlechterung seines Zustandes trat ein als es von Brustmilch auf Kuhmilch umgestellt wurde. Es kam zu zunehmenden Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Mit 2,5 Monaten verschlechterte sich der Zustand des Kindes plötzlich und es geriet für 2 Tage in ein Koma. In die Klinik gelangte sie im Koma und schwer dehydriert. Innerhalb einer Woche erholte sich das Mädchen nach Glukose- und Elektrolytbehandlung. Zwei Wochen später kam es erneut zu einem Anfall von Koma und Erbrechen mit Spastizität und Konvulsionen. Auch hier wurde durch Glukosegabe und Elektrolytbehandlung innerhalb von 5 Tagen eine Besserung erzielt.

Mit 3 Monaten wurde die Patientin zur genaueren Untersuchung

ins Krankenhaus eingeliefert. Sie wog 4,56 kg gegenüber normal 4,8-6,3 kg für dieses Alter und war 56,5 cm groß gegenüber normal 57-62 cm. Auffällig waren die Spastizität und Hyperreflexie. Die Lebergröße war normal. Kurz nach ihrer Ankunft im Krankenhaus kam es erneut zu Erbrechen und zum Koma. Hier wurden auch Blutammoniakbestimmungen durchgeführt, die sehr hohe Ammoniakstickstoffwerte ergaben. Diese lagen bei 2,7 bis 3,7 µg% NH_3-N/ml Blut was also gleich 270 und 370 µg% NH_3-N ist.

Nach dem bisher Besprochenem unterliegt es also keinem Zweifel, daß die metabolische Ammoniakvergiftung für die typische Symptomatik mit Erbrechen, Koma, Spastizität und Konvulsionen nach Eiweiß-Stickstoff-Belastung verantwortlich zu machen ist. Die Laboratoriumstests verliefen normal einschließlich des Bromsulfaleintests, der 1,9 % nach 45 Minuten ergab, und auch die Koagulationstests der Leberfunktionsproben. Die Aktivitäten von GOT und GPT waren normal (keine Werte angegeben).

Im Koma zeigte das EEG eine flache Grundaktivität mit langsamen Wellen, besonders in der frontalen Region. Nachdem sich das Mädchen durch Glukose- und Elektrolytbehandlung wieder erholt hatte, wurde eine Portographie durchgeführt, die doch keine Anhaltspunkte für einen portocavalen Shunt ergab. Eine Leberbiopsie zeigte leicht fettige Infiltration aber keine Zeichen für Zirrhose oder Inflammation.

In dem Leberbiopsiematerial wurden eine Reihe von Enzymen bestimmt. Von den Harnstoffzyklusenzymen wurden bestimmt das cleavage enzyme (Argininsuccinase), die Arginase, Ornithintranscarbamylase und Carbamylphos-

phatsynthetase. Ihre Werte wurden leider nicht angegeben, jedoch wurde ihre Aktivität als normal bezeichnet. Nicht bestimmt wurde die Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität. Leicht erhöhte Aktivität wurde festgestellt bei der Glutamatdehydrogenase mit 168 mikroMol je Minute und Gramm Protein (normal 134 ± 4), der Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) mit 290 mikromol/min/g Protein (normal 176 ± 29) und der Glutamatpyruvattransaminase (GPT) mit 163 mikromol/min/g Protein (normal 93 ± 9). Die Aktivität der Glutaminase lag mit 0,36 mikromol/min/g Protein ziemlich niedrig (normal 1,4 ± 0,6). Die Glutaminkonzentration war mit 84,5 mikromol/g Protein (normal 144 ± 38) leicht erniedrigt. Etwas erhöht war dagegen die Glutaminsäurekonzentration mit 35,6 mikroMol je g Protein (normal 23 ± 14).

Die mitgeteilten Ergebnisse über die Plasmaaminosäuren finden sich in Abb. 41. Bei einer Niedrigproteindiät fanden sich also normale Aminosäurekonzentrationen.

Bei normaler oder hoher Proteinaufnahme veränderte sich das Muster der Aminosäuren. Die Arginin- und Lysinkonzentrationen nahmen zu. Plasmalysin nahm auf das 2-5-fache und Arginin auf das 2-7-fache zu. Ornithin verblieb unverändert. Interessant ist das Kontrollexperiment, wo bei hoher Proteinaufnahme die Arginin- und Lysinwerte sicherlich im Normalwertsbereich verblieben, sich aber doch signifikant erhöhten. Die Urinchromatographie ergab keine abnorme Aminosäureausscheidung.

Leider sind in dem Artikel keine genaueren Angaben als die eben mitgeteilten zu finden, sodaß die Interpretation außerordentlich erschwert ist. Die beschriebene Symptomatik

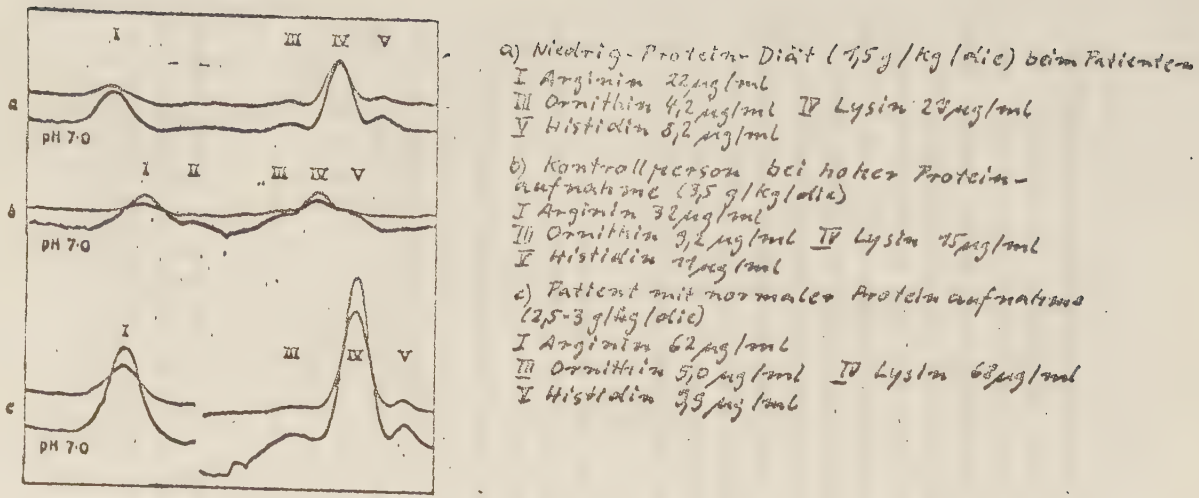


Abb. 41 (nach 15). Quantitative Veränderung der Plasmaaminosäuren bei verschiedener Proteinaufnahme. (Wichtig sind die angegebenen Eckwerte. Genauere Angaben, auch über den Maßstab, der sich so nur abschätzen läßt, finden sich auch nicht im Text angegeben).

und die angegebenen Meßwerte gleichen doch ziemlich stark den Fällen mit Argininsuccinatsynthetasedefekt. Auch da kommt es zu einer Vermehrung des Alanins und des Lysins im Plasma, wie aus Abb. 46 ersichtlich ist. Leider finden sich nun ausgerechnet keine Angaben über die Argininsuccinat-Synthetase und auch nicht über das Citrullin. Es muß aber von der Annahme ausgegangen werden, daß die starke Citrullinämie und -urie bei den durchgeführten Untersuchungen entdeckt worden wäre, also nicht vorgelegen hat. Die Erhöhung des Arginins kann möglicherweise auch eine toxische Wirkung des Ammoniaks sein, da die Arginaseaktivität im durch metabolische Ammoniakintoxikation bedingten Leberkoma sowohl auf zirrhotischer als auch auf hepatitischer Grundlage stark erniedrigt ist (124).

Zur Frage der Toxizität von Aminosäuren ist die Arbeit von GULLINO et al. (45) heranzuziehen. Hierbei wurde festgestelt, daß Lysin ganz geringfügig giftiger ist als Arginin. Siehe Tab. LXXVI. Alle Versuche wurden mit Ratten durchgeführt. Bei der Toxizität der Aminosäuren gibt es einen erheblichen induviduellen Spielraum, der aus Abb. 42 ersichtlich wird am Beispiel des L-Valin. Dem Arginin kommt dabei eine enorme Schutzwirkung zu. Aus den Meßergebnissen von Abb. 43 wird deutlich, daß durch Arginin die Aminosäuremortalität von 100 auf 24 % gesenkt werden kann.

Nach den Untersuchungen von WINITZ et al. (135) beruht die Schutzwirkung des Arginins in dem zuletztgenanntem Fall auf einer verstärkten Harnstoffbildung und damit

Aminosäure	LD_{50}		Standard Abw.		$LD_{n.s}$		$LD_{n.w}$	
	L	D	L	D	L	D	L	D
Isoleucin	52	52	6	6	70	68	74	72
Alloisoleucin	53	68	7	7	76	92	81	97
Valin	46	52	7	6	67	70	71	73
Leucin	41	49	9	10	64	80	69	86
Phenylalanin	32	33	3	2	40	40	42	41
Methionin	29	35	9	6	59	52	65	55
Threonin	26	45	2	4	31	56	33	59
Allothreonin	44	58	5	2	59	62	62	63
Histidin .HCl	23	24	3	3	31	33	33	35
Lysin .HCl	22	26	4	2	36	31	39	33
Arginin .HCl	18	17	3	1	29	20	31	20
Tryptophan	8	21	1	4	12	35	12	38

Tab. LXXVI (nach 45). Die Toxizität einzelner, essentieller L- und D-Aminosäuren auf Ratten in mMol/kg Körpergew..

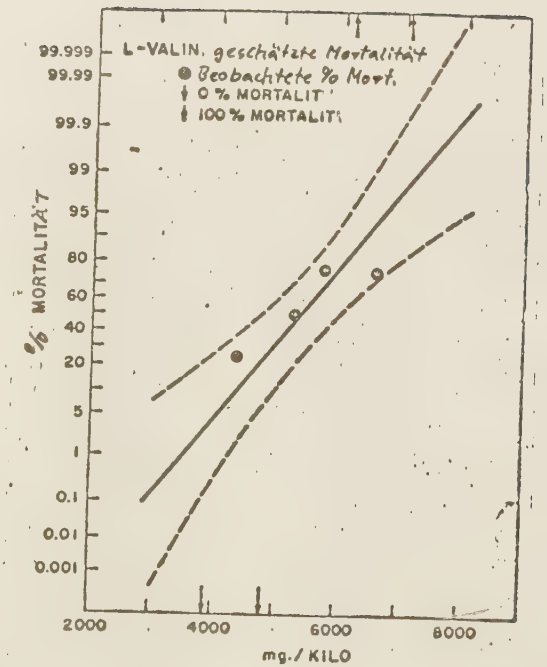


Abb. 42 (nach 45). Die Beziehung zwischen der Dosierung von intraperitoneal gegebenem l-Valin und der Mortalität bei Ratten.

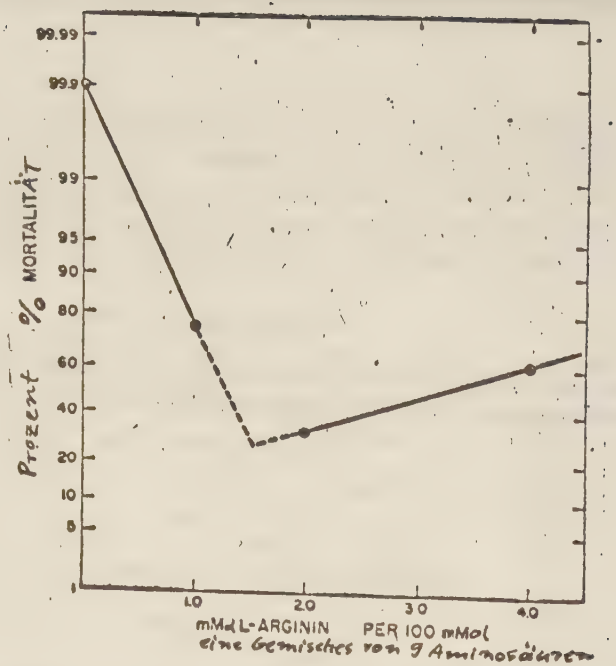


Abb. 43 (nach 45). Wirkung der Zugabe von l-Arginin-HCl zu einem letalen Gemisch von essentiellen l-Aminosäuren (6934 mg/kg oder 48,3 mMol) auf den Prozentsatz der Mortalität bei Ratten bei i.p.-Gabe.

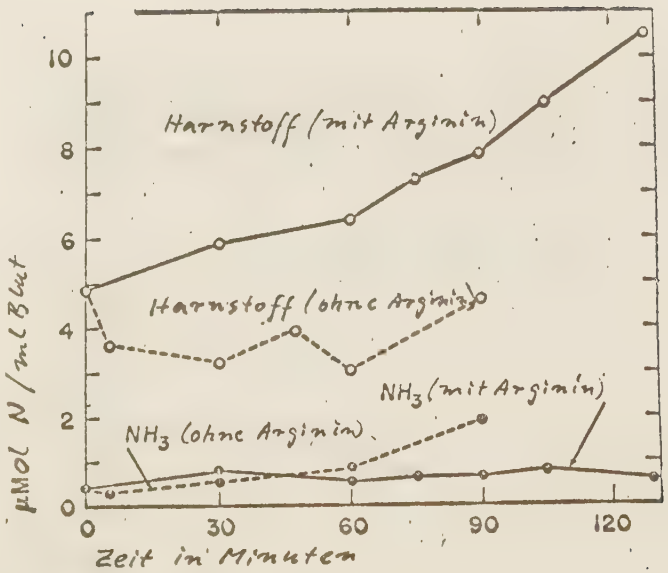


Abb. 44 (nach 135). Wirkung einer i.p. gegebenen $LD_{99,9}$-Dosis eines Gemisches von 9 essentiellen l-Aminosäuren, verteilt nach dem Verhältnis der LD_{50}-Werte, bei Gabe mit und ohne einer 0,75 mMol/kg-Dosis von l-Arginin-HCl auf den Blut-NH_3 und -harnstoff.

der Verhinderung der Entstehung eines letalen Ammoniakspiegels. Siehe dazu Abb. 44 . Dies läßt sich auch am Beispiel des l-Threonin zeigen, wie es in Abb. 45 dargestellt ist.

Wenn man nun die von WINITZ et al. (135) ermittelten Ammoniakwerte beim Tod von Ratten nach intraperitonealer $LD_{99,9}$-Injektion von Lysin von Tab. LXXVII mit den sehr hohen Blutammoniakwerten des besprochenen unklaren klinischen Falles vergleicht, so läßt sich doch daraus der Schluß ziehen, daß die Lysintoxizität als ausschlaggebender Faktor in der Ätiologie dieses klinischen Falles nicht in Frage kommen kann. Die ganze Symptomatik mit Erbrechen, Koma, Konvulsionen und den sehr hohen Ammoniakwerten spricht eindeutig für eine metabolische Ammoniakintoxikation, die wegen ihrer chronischen Einwirkung für die klinische Symptomatik des Falles verantwortlich zu machen ist. Manches spricht für einen Argininsuccinat-Synthetasedefekt. Gerade für diese Krankheit wichtige Meßergebnisse fehlen jedoch.

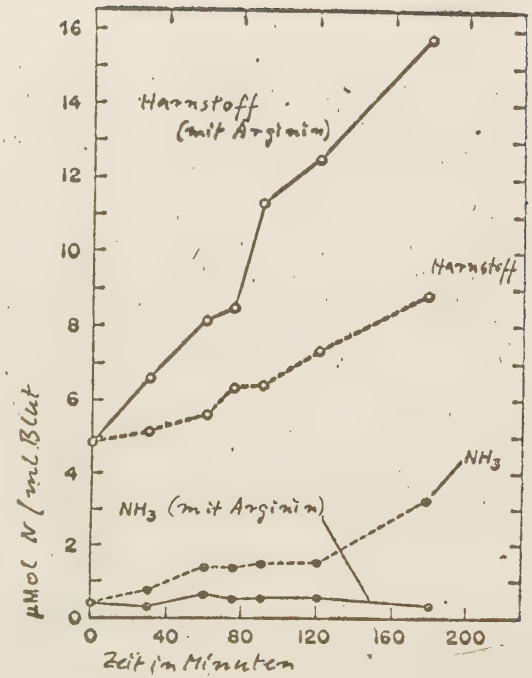


Abb. 45 (nach 135). Wirkung einer i.p. gegebenen Dosis LD-99,9 l-Threonin mit oder ohne 0,75 mMol/kg l-Arginin-HCl auf den Blutspiegel von Harnstoff und Ammoniak bei Ratten.

Aminosäure	L-Aminosäuren allein			L-Amino-Säuren + L-Arginin-HCl[b]			D-Aminosäuren allein		
	Anzahl der Ratten	NH_3-N	Harnstoff-N	Anzahl der Ratten	NH_3 N	Harnstoff-N	Anzahl der Ratten	NH_3 N	Harnstoff-N
		µMol/ml.	µMol/ml.		µMol/ml.	µMol/ml.		µMol/ml.	µMol/ml.
Isoleucin	6	2.2	6.0	7	1.3	8.7	—	—	—
Alloisoleucin	—	—	—	—	—	—	2	1.4	8.8
Valin	6	1.8	4.6	5	1.6	5.2	2	1.5	7.1
Leucin	7	3.1	6.6	5[a]	1.9	12.9	2	1.5	15.7
Phenylalanin	3	2.0	8.0	3	0.7	14.5	2	1.3	9.7
Methionin	5	1.4	6.7	5	1.2	5.3	2	1.5	6.6
Threonin	6	2.8	9.2	5[a]	0.5	17.7	2	1.5	12.4
Allothreonin	—	—	—	—	—	—	2	1.4	6.8
Histidin .HCl	7	1.2	4.7	3	1.3	4.8	3	1.0	5.4
Lysin .HCl	4	0.9	6.9	5	0.5	8.4	3	1.5	17.7
Arginin .HCl	4	2.0	15.2	—	—	—	2	1.8	17.5
Tryptophan	4	1.4	15.7	7	0.7	13.0	2	1.7	7.6

Tab. LXXVI (nach 135). Legende dazu S. 232.

Tab. LXXVI (nach 135). Einfluß einer letalen Aminosäurengabe auf den Ammoniak- und Harnstoffblutspiegel.
a) Die angegebenen Werte geben die Konzentration von NH_3- und Harnstoff-N im Blut zum Zeitpunkt des Todes an. Ratten, die l-Threonin, l-Leucin oder l-Arginin bekamen, mußten getötet werden. Die Blutproben wurden vermittels Herzpunktur gewonnen.
b) Es wurde gleichzeitig mit der l-Aminosäure l-Arginin in einer Dosis von 0,75 mMol/kg Körpergewicht gegeben.
c) Alle Ratten, die l-Threonin plus l-Arginin-HCl erhielten, überlebten die Zeitperiode, die bei Abwesenheit von Arginin überlebt werden konnte. Sie wurden deshalb 3-4 Stunden nach der Injektion getötet.

XIII. Kapitel

Citrullinämie bei Arginin-Succinat-Synthetase-Defekt.

McMURRAY et al. (82) besprechen einen Fall wahrscheinlich hereditär bedingter endogener Ammoniakvergiftung durch Arginin-Succinat-Synthetase-Defekt. Ein hervorstechendes klinisch-diagnostisches Merkmal dieses Falles ist die Anwesenheit großer Mengen von Citrullin im Urin und ein stark erhöhter Citrullinspiegel im Blut.

Der Fall wurde in einem Routine-Reihenuntersuchungstest von 2000 mental retardierten Kindern mit einfacher Papierchromatographie entdeckt. Es konnte eine sehr stark abnorme Aminosäureausscheidung festgestellt werden.

Es handelt sich um einen Fall unter zweitausend geistig zurückgebliebenen Kindern, einen weißen Jungen von 5 Jahren. Er wurde mit allen Reifezeichen nach einem normalen Schwangerschaftsverlauf geboren. Seine Eltern haben eine durchschnittliche Intelligenz. Es gab keine anamnestischen Hinweise auf mentale Störungen. Die Mutter und der Vater waren Cousins 1. Grades. Der Junge hatte keine weiteren Geschwister. Eine Halbschwester der Mutter ist normal.

Der Junge entwickelte sich bis zum Alter von 9 Monaten unauffällig. Von da an bekam er eine Reihe von Episoden mit Erbrechen. Im Zusammenhang mit einer Brechattacke kam er 4 Monate später im semikomatösen Zustand ins Krankenhaus. Mit 14 Monaten bekam er generalisierte

Konvulsionen, sein EEG war stark abnorm und seine Entwicklung verzögert. Mit 18 Monaten hatte er einen Intelligenzquotienten von unter 20. Es kamen auch weiterhin Perioden mit schwerem Erbrechen. Der Patient hatte sich nun so weit verschlechtert, daß er unfähig war, zu sitzen, gleichgültig seiner Umgebung gegenüber und außerordentlich irritabel war.
Nachdem die Diagnose gestellt worden war, wurde der Junge auf eine moderate Proteindiät von 1 g Protein je kg/die für 27 Monate gestellt. Seit dieser Zeit kam es nicht mehr zu Erbrechen oder Konvulsionen. Der Patient erschien etwas weniger apathisch und weniger irritabel. Seine mentale Retardation ist doch groß und sein Intelligenzquotient beträgt nur 23.

In Tab. LXXIII finden sich die Meßergebnisse der außerordentlich hohen Citrullinkonzentrationen von Blut, Liquor cerebrospinalis und Urin. Der Patient schied sehr große Mengen Citrullin im Urin aus. Mit zwei Jahren waren es z. B. bis zu 2,5 g täglich. Die Citrullinkonzentration im Blut und Liquor waren bis auf das 50-100-fache des Normalen erhöht. Die starke Hypercitrullinämie beweist, daß es sich nicht um einen Fehler in der renalen Reabsorption der Aminosäuren aus dem Glomerulumfiltrat handeln kann.

Beim Vergleich der Aminosäurewerte im Plasma und Urin, den auch Abb. 46 zum Gegenstand hat, ist die Erhöhung des Citrullinspiegels auffällig. Die stark vermehrte Ausscheidung von Alanin, Aspartat, Glycin und Glutaminsäure im Urin zeigt durch ihren Vergleich mit den Normalwerten im Plasma, daß diese Aminosäuren verstärkt von

Citrullingehalt	Patient	Normalwert
Urin (mg/die)	480–2,510	< 10
Plasma (mg%)	25.0–35.6	0.3–0.5
Liquor (mg%)	6.0	< 0.1

Tab. LXXVIII (nach 82). Der Citrullingehalt von Urin, Blut und Liquor im Vergleich zu normalen Werten.

der Niere bei Hyperammoniämie mit metabolischer Ammoniakintoxikation produziert werden. Die Werte von Histidin, Lysin, Citrullin, Arginin und Methionin werden weiter unten besprochen.

Durch Leberbiopsie und daran anschließende Bestimmung der Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme konnte gezeigt werden, daß eine starke Erniedrigung der Aktivität der Argininsuccinat-Synthetase vorliegt. Siehe dazu Tab. ILXXX. Die hohe Citrullinanreicherung erklärt sich also aus der Blockierung der Harnstoffsynthese an dieser Stelle. Das Citrullin kann nicht zusammen mit Aspartat zum Argininsuccinat synthetisiert werden. Die Arginin-Syccinat-Synthetase-Aktivität war also reduziert auf 4-8 % der normalen Leberaktivität. Die anderen Leber-Harnstoffzyklus-Enzyme waren offensichtlich in normaler Anzahl und Aktivität verhanden.
Bei der Arginase lag sogar eine Steigerung fast auf das Dreifache vor.

Der Enzymblock bei der Arginin-Succinat-Synthetase schlägt sich in niedrigem Blutharnstoff und niedrigen Plasma-Argininwerten nieder. Siehe dazu Tab. LXXX. Die normalen Blutharnstoffwerte sind in Relation zu sehen mit außerordentlich stark erhöhten Blutammoniakwerten und sind deshalb als ein Zeichen einer stark eingeschränkten Harnstoffbildungsfähigkeit zur Entgiftung des Ammoniaks zu werten. Die Werte dazu finden sich in Tab. LXXXI.
Die Nüchternblutammoniakwerte von durchschnittlich 233 µg% NH_3-N und die nach Nahrungsaufnahme von durchschnittlich 356 µg% NH_3-N entsprechen den Blutammoniakwerten im hepatischen Präkoma und Koma. Bei chronischer,

	Patient	Kontroll-Kinder	
	5 Jahre, ♂	1 Monat, ♂	20 Monate, ♂
1. Ornithin-Transcarbamylase	5,500	4,200	5,000
2. Arginin-Succinat-Synthetase	1.4	17	37
3. Arginin-Succinase	290	256	422
4. Arginase	59,000	24,000	21,000
5. Carbamyl-Phosphat-Synthetase	82	65	151

Tab. ILXXX (nach 82). Die Enzyme des Harnstoffzyklus im Biopsiematerial des Patienten verglichen mit Nekropsiematerial von gesunden Kindern. Angaben der Aktivität in mikroMol/g Gewebe/Stunde

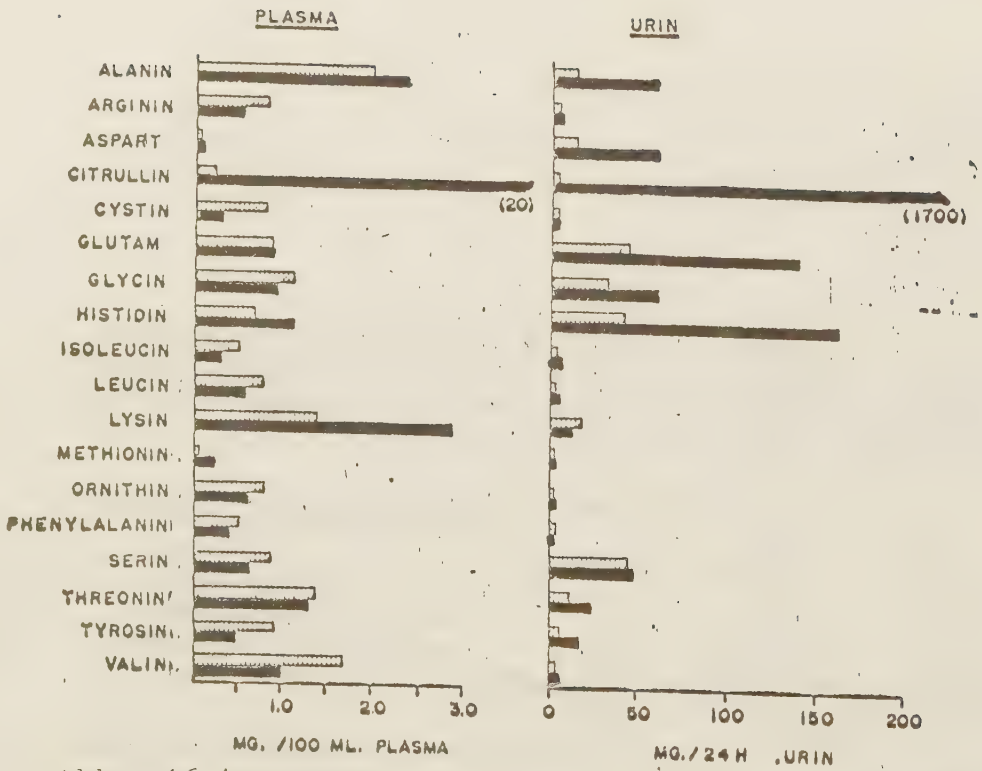


Abb. 46 (nach 82). Der Gehalt an freien Aminosäuren im Blutplasma und Urin beim Patienten (untere, dunkle Säulen) und einem normalen Kind (obere, helle Säulen).

	Normale Kinder		Patient
	Grenzwerte	Durchschnitt	Durchschnitt
Blut-Harnstoff (mg%)	18–32	27	25
Plasma-Arginin (mg%)	0.20–0.58	0.41	0.22

Tab. LXXX (nach 82). Nüchternwerte des Harnstoff- und Argininingehaltes im Blut des Patienten.

	Normale Kinder		Patient	
	Grenzwerte	Durchschnitt	Grenzwerte	Durchschnitt
Nüchtern	90–140	112	120–350	233
Post-prandial	100–145	123	560–1,020	856

Tab. LXXXI (nach 82). Beeinflussung des Blutammoniaks durch proteinhaltige Mahlzeit. Angaben in µg% NH_3-N.

metabolischer Ammoniakintoxikation kommt es hierbei sehr schnell zu irreversiblen organischen Degenerationen. Dies erklärt auch, daß der Intelligenzquotient des Kindes nicht wesentlich zunehmen konnte, nachdem der Blutammoniakspiegel durch Niedrigproteindiät normalisiert worden war.

Bei der Gegenüberstellung von Proteineinnahme, Plasmacitrullin, Urincitrullin und Urinharnstoff, wie es in Abb. 47 zu sehen ist, fällt zunächst die Variabilität des Urinharnstoffs in Abhängigkeit von der Proteinaufnahme auf. Bei Niedrigproteindiät kommt es zu subnormalen Werten. Bei normaler Proteinaufnahme, die ja zu außerordentlich hohen Ammoniakwerten im Blut geführt hat, erreicht die Harnstoffausscheidung erst die bei der zugrundeliegenden metabolischen Ammoniakintoxikation ganz unzureichende "Normal"-Wertsgrenze. Hier wird wieder deutlich, daß die subnormale Harnstoffbildung doch in Abhängigkeit vom Ammoniakspiegel respektive der Proteinaufnahme gesteigert werden kann. Auch die Citrullinausscheidung im Urin ist abhängig von der Proteinzufuhr und der daraus resultierenden Ammoniakintoxikation. Am geringsten sind die Schwankungen beim Plasmazitrullin, auch wenn sie infolge einer geringeren Anzahl Meßwerte nicht ersichtlich sind. Dies beruht wohl darauf, daß der im Harnstoffzyklus durch die niedrige Argininsuccinatsynthetaseaktivität bedingte Block zu einem Anstauen und d.h. zu einer Erhöhung der Plasmacitrullinwerte führt. Da es sich um biochemische Gleichgewichtsreaktionen handelt, so kann die Nierenproduktion des Citrullins vor dem Enzymblock nur bis zu einer gewissen Höhe

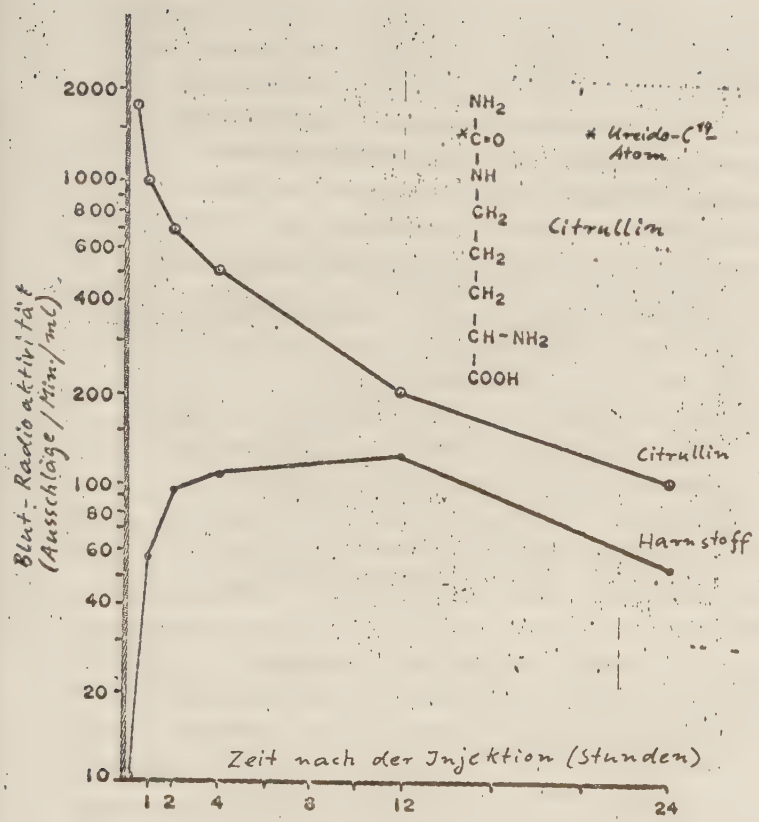


Abb. 48 (nach 82). Beweis des Einbaus des Ureido-C-Atoms in den Harnstoff bei einem Patienten mit Argininsuccinatsynthetasedefekt durch starke Steigerung der Radioaktivität in der Harnstoffraktion des Blutes (•) nach Gabe von isotopmarkiertem Ureido-C-Citrullin, dessen Radioaktivität im Blut (⊙) kontinuierlich abnahm.(Siehe auch Text S. 141).

Im Gegensatz dazu stieg das Wachstum der Kontrollzellen mit 96 % bis in die Nähe der normalen Wachstumdgeschwindigkeit. Siehe dazu Tab. LXXXII. Der Einbau von Citrullin in Zellprotein, d.h. in eine Trichloressigsäure-präzipitable Fraktion, konnte durch Gabe von C^{14}-markiertem Citrullin gezeigt werden. In der selben Fraktion der Citrullinämiezellen fand sich dagegen nur eine außergewöhnlich geringe Aktivität wieder.

Bei der Bestimmung der Enzymaktivität der Extrakte der Fibroplastenkulturen zeigte es sich, daß die enzymatische Umwandlung von Citrullin zu Arginin sowohl in den Kontrollen als auch bei Citrullinämiezellen bei Citrullinkonzentrationen von 10 Millimol gleich waren. Gemessen wurden auf kolorimetrischem Wege die Harnstoffbildung in Anwesenheit von Arginase im Überschuß. Die Aktivitätsgrenzen der Zellpräparate lagen bei der Produktion von 0,01 bis 0,03 mikroMol Harnstoff je Stunde je 10^6 zellen. Siehe dazu Tab. LXXXIII.

Die Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität zeigt bestimmte Unterschiede in Abhängigkeit von der Citrullinkonzentration in der Beziehung zwischen Aktivität und Substratkonzentration bei Kontroll- und Citrullinämiezellen. Siehe dazu Abb. 49. Die Citrullinämiezellen hatten keine Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität bei einer Citrullinkonzentration in der Größenordnung der Michaelis-Konstanten k_M für Kontrollzellen. Die k_M der Fermente der Citrullinämiezellen war mindestens 25 mal größer als für die normaler Zellen. Die k_M für die Kontrollzell-Enzyme lag bei 4×10^{-4} Mol und für die Citrullinämiezell-Enzyme zwischen 10 und 100 $\times 10^{-3}$ Mol. Siehe dazu Abb. 50. Die Kurve der Citrullinämiezellen zeigt in ihrem Schnitt mit der Ordinate

gehen. Da diese Anreicherung von Citrullin bereits bei relativ niedrigem Plasmaammoniak erfolgt, so resultiert daraus die relative Konstanz der Plasma-Citrullinwerte.

Durch Gabe von isotopmarkiertem Citrullin, in dem das C^{14}-Atom in der Harnstoffgruppe des Citrullins war, konnte gezeigt werden, daß Citrullin sehr wohl zur Harnstoffbildung bei diesem Patienten verwendet werden kann. Die Darstellung in Abb. 48, bei der die Blutradioaktivität halb-logarithmisch dargestellt wurde, erlaubt jedoch keine genauen Rückschlüsse über die Quantität. Unberücksichtigt bleibt dabei das im Urin ausgeschiedene Citrullin. Jedenfalls wird deutlich, daß es bereits innerhalb von zwei Stunden nach der intravenösen Injektion von isotopmarkiertem Citrullin zu einer außerordentlich starken Anreicherung der Ureidokohlenstoffatome mit C^{14} im Harnstoff kommt. Dies kann ohne weiteres als Beweis für einen lebhaften Stoffwechsel gesehen werden.

TEDESCO et al. (121) untersuchten den Metabolismus von Fibroplasten. Für diese biochemischen Studien wurde eine Hautbiopsie eines Kindes mit Citrullinämie verwandt.

Das Wachstum der Zellen, das durch Zellzählung gemessen wurde, war sowohl bei Kontrollfibroplasten als auch bei den citrullinämischen erniedrigt, wenn den Kulturen Arginin entzogen war. Ihr Wachstum reduzierte sich auf 52 respektive 36 Prozent. Nach Zugabe von Citrullin zu den argininfreien Proben zeigte es sich, daß die Citrullinämie-Zellen dies nicht verwerten konnten.

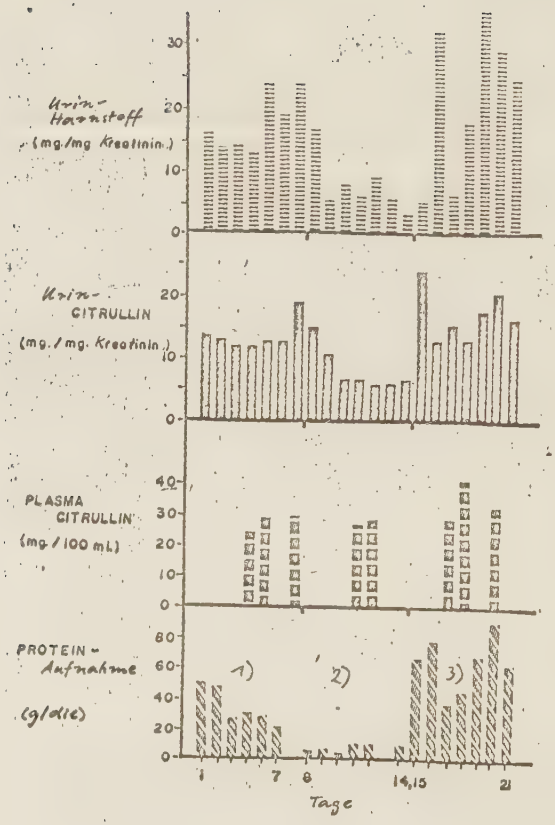


Abb. 47 (nach 82). Einfluß von 1) mäßiger, 2) niedriger und 3) hoher Proteinaufnahme bei isokalorischer Kost auf den Harnstoff- und Citrullingehalt in Blut und Urin.

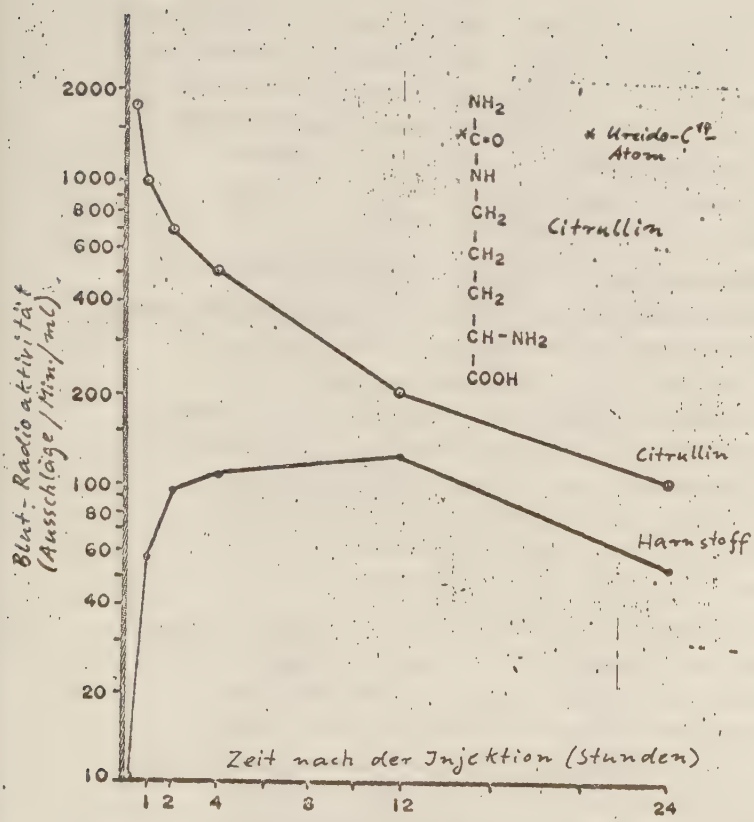


Abb. 48 (nach 82). Beweis des Einbaus des Ureido-C-Atoms in den Harnstoff bei einem Patienten mit Argininsuccinatsynthetasedefekt durch starke Steigerung der Radioaktivität in der Harnstoffraktion des Blutes (•) nach Gabe von isotopmarkiertem Ureido-C-Citrullin, dessen Radioaktivität im Blut (⊙) kontinuierlich abnahm.(Siehe auch Text S. 141).

Im Gegensatz dazu stieg das Wachstum der Kontrollzellen mit 96 % bis in die Nähe der normalen Wachstumdgeschwindigkeit. Siehe dazu Tab. LXXXII. Der Einbau von Citrullin in Zellprotein, d.h. in eine Trichloressigsäure-präzipitable Fraktion, konnte durch Gabe von C^{14}-markiertem Citrullin gezeigt werden. In der selben Fraktion der Citrullinämiezellen fand sich dagegen nur eine außergewöhnlich geringe Aktivität wieder.

Bei der Bestimmung der Enzymaktivität der Extrakte der Fibroplastenkulturen zeigte es sich, daß die enzymatische Umwandlung von Citrullin zu Arginin sowohl in den Kontrollen als auch bei Citrullinämiezellen bei Citrullinkonzentrationen von 10 Millimol gleich waren. Gemessen wurden auf kolorimetrischem Wege die Harnstoffbildung in Anwesenheit von Arginase im Überschuß. Die Aktivitätsgrenzen der Zellpräparate lagen bei der Produktion von 0,01 bis 0,03 mikroMol Harnstoff je Stunde je 10^6 zellen. Siehe dazu Tab. LXXXIII.

Die Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität zeigt bestimmte Unterschiede in Abhängigkeit von der Citrullinkonzentration in der Beziehung zwischen Aktivität und Substratkonzentration bei Kontroll- und Citrullinämiezellen. Siehe dazu Abb. 49. Die Citrullinämiezellen hatten keine Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität bei einer Citrullinkonzentration in der Größenordnung der Michaelis-Konstanten k_M für Kontrollzellen. Die k_M der Fermente der Citrullinämiezellen war mindestens 25 mal größer als für die normaler Zellen. Die k_M für die Kontrollzell-Enzyme lag bei 4×10^{-4} Mol und für die Citrullinämiezell-Enzyme zwischen 10 und 100 $\times 10^{-3}$ Mol. Siehe dazu Abb. 50. Die Kurve der Citrullinämiezellen zeigt in ihrem Schnitt mit der Ordinate

Zellkultur	Versuchsdatum	Inkubation		
		Komplett	Arginin-frei	Arginin-frei + Zitrullin
Kontrollen	1-13-66	27	14 (52%)	26 (96%)
	2-3-66	25	9 (36%)	23 (92%)
Citrullinämie	1-7-66	97	35 (36%)	18 (19%)
	1-26-66	60	21 (35%)	24 (40%)

Tab. LXXXII (nach 121). Zellwachstum in verschiedenen Medien. Je Experiment wurden 12 Zellkulturen angelegt, die zu je 1/3 komplett mit 0,2 mMol Arginin, ohne Arginin und mit 0,2 mMol Citrullin versehen wurden. Die Prozentzahlen zeigen den Anteil des Zellwachstums ohne Arginin. Zellkulturen mit Arginin (komplett) gleich 100 %.

Zellkultur	Inkubation	Harnstoffproduktion (µMol/h)	(10⁶ Zellen)
Kontrollen	komplett	—	0.018
	Arginin -frei	0.028	0.026
	Arginin -frei mit Zitrullin	0.010	0.010
Citrullinämie	komplett	0.023	0.026
	Arginin -frei	0.017	0.021
	Arginin -frei mit Zitrullin	0.010	0.010

Tab. LXXXIII (nach 121). Umwandlung von Zitrullin zu Arginin durch Zellextrakt von Zellen, die in verschiedenen Medien* wuchsen.

*Verwendet wurden dieselben Zellen wie in Tab. LXXXII.
Die Umwandlung von Citrullin zu Arginin wurde gemessen durch kolorimetrische Bestimmung von Harnstoff in Anwesenheit von Arginin im Überschuß.

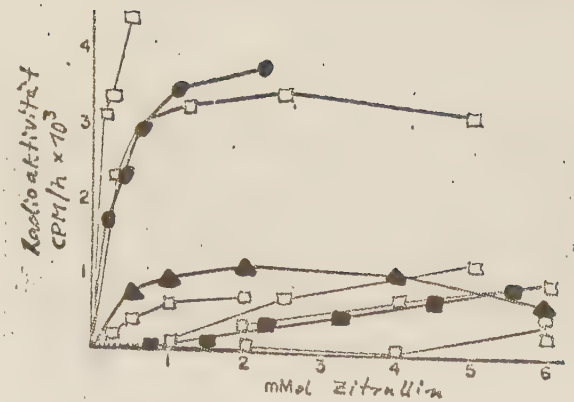


Abb. 49 (nach 121). Die Wirkung unterschiedlicher Citrullinkonzentrationen auf die Argininsuccinat-Synthetaseaktivität.
2 Kontrollzellkulturen (●, ▲) und die Citrullinämiezellkulturen (■) wurden für die Experimente verwandt. Offene Symbole zeigen einzelne Experimente an. Schwarze Symbole und dicke Linien geben den Durchschnitt wieder. Die sind ausgedrückt in cpMol/h/10^6 Zellen bei 37°C.

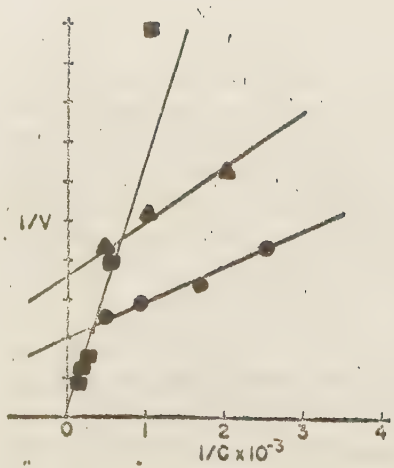


Abb. 50 (nach 121). Die Wirkung der Citrullinkonzentration (1/C) auf die Argininsuccinataktivität (1/V) in Extrakten der Kontroll- und Zitrullinämiezellen (Werte aus Abb. 52). Kontrollzellen ●,▲ und Zitrullinämiezellen ■.

die außerordentlich geringe maximale Reaktionsgeschwindigkeit. Zum besseren Verständnis dieser Abb.53 werden die Michaeliskonstante und ihre graphische Bestimmung durch die Abb. 51 und 52 nocheinmal kurz erläutert.
Die eben besprochenen Ergebnisse der Untersuchung von Fibroplasten bei Citrullinämie decken sich mit den zu Anfang dieses Kapitels besprochenen Untersuchungen eines anderen Falles. In beiden Fällen kann Citrullin weiter verbraucht werden, wenn auch nur in sehr geringem Umfang. Die Anhäufung von Citrullin im Plasma , wie sie aus Abb. 46 ersichtlich ist, hat aber auch noch chemische Gründe. Durch die Wirkung des Enzymblocks der Argininsuccinat-Synthetase kommt es zu einer exzessiven Anreicherung des Citrullin im Plasma mit 20 mg% und einer täglichen Urinausscheidung von 1700 mg.

Die Erhöhung des Plasma-Lysin-Spiegels auf 2,8 mg% gegenüber dem normalen Vergleichswert von 1,3 mg% beruht möglicherweise auf einer Verschiebung des chemischen Gleichgewichts mit Blockierung des Abbaus nach Anreicherung der Glutarsäure. Der chemische Weg ist schematisch in Abb. 53 mit Formeln angedeutet.
Die Anreicherung von Lysin beruht wohl auch darauf, daß dieses eine stabile Stellung im Intermediärstoffwechsel einnimmt und an Transaminierungs- und Desaminierungsreaktionen, die die alpha-Amino-Gruppe betreffen, nicht teilnimmt (62).

Die auffällige Erhöhung des Methioninspiegels im Plasma auf 0,4 mg%, wie sie in Abb. 46 gezeigt ist, ist wohl auf die Giftwirkung des Ammoniaks mit Behinderung des

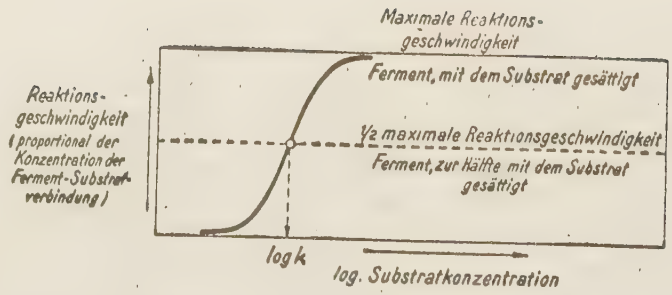
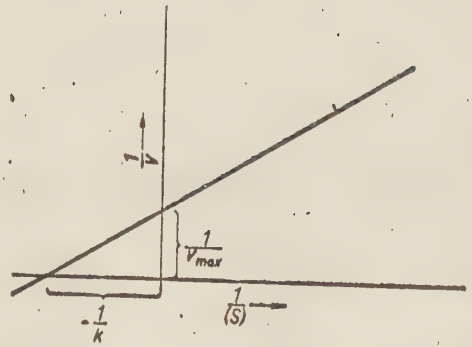


Abb. 51 (nach 62). Definition der Michaelis-Konstanten. Auf der Abszisse ist der Logarithmus der Substratkonzentration, auf der Ordinate die Reaktionsgeschwindigkeit aufgetragen. Die Kurve zeigt den Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit mit wachsender Substratkonzentration. Die zur halben Maximalgeschwindigkeit (Wendepunkt der Kurve) gehörige Abszisse ist = log k = log der Michaelis-Konstanten.



F = Ferment, S = Substrat,
FS = Ferment-Substrat-Komplex
Michaelis-Konstante
$k = \frac{(F)\cdot(S)}{(FS)}$
Wenn F_t = totale Konzentration des Ferments,
so gilt $\frac{(F_t)}{(FS)} = 1 + \frac{k}{(S)}$
Maximale Reaktionsgeschwindigkeit v_{max}
Es gilt $(FS)/(F_t) = v/v_{max}$

$$\frac{v_{max}}{v} = 1 + \frac{k}{(S)}$$

Werden 1/v und 1/(S) als Variable gewählt, so ist die Gleichung linear.

Abb. 52 (nach 62). Graphische Bestimmung der Michaelis-Konstanten. Der Schnittpunkt der Geraden mit der Abszissenachse gibt -1/k, also den negativen reziproken Wert, und der Schnittpunkt mit der Ordinatenachse gibt $1/v_{max}$, d.h. die reziproke maximale Geschwindigkeit der Fermentreaktion.

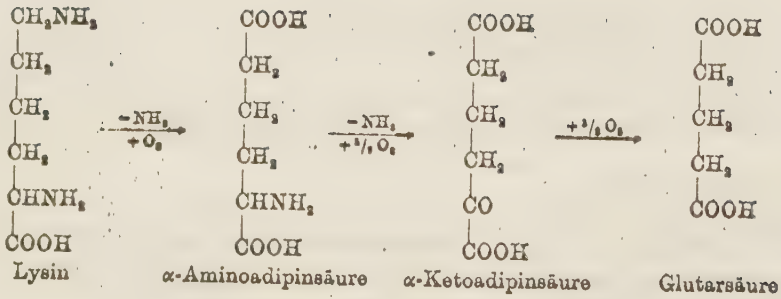


Abb. 53 (nach 62). Abbau des Lysins zur Glutarsäure.

Trikarbonsäurezyklus und damit der ATP-Gewinnung zurückzuführen. Bei der endogenen Ammoniakintoxikation ist ein Mangel an Phosphokreatinin und Adenosintriphosphat nachgewiesen (107). Die Erhöhung des Methioninspiegels ergibt sich also aus einer Behinderung seiner Methyl-Überträger-Funktion zur Bildung des Kreatins. Methionin und Guanidinoessigsäure bilden Kreatinin, so wie es aus den Formeln in Abb. 54 hervorgeht. Allerdings muß bei den Transmethylierungsreaktionen das Methionin erst durch ATP in aktiviertes Methionin, das S-Adenosyl-Methionin überführt werden, das ein Sulfoniumsalz ist. Siehe Formel in Abb. 55. Die starke Behinderung in der Adenosintriphosphatproduktion behindert also diese Reaktion und führt zu einer Anreicherung des Methionins.

Die Erhöhung des Histidins im Plasma auf 1,2 mg% im Vergleich zum Kontrollwert von 0,8 mg%, wie er in Abb. 46 zu sehen ist, ist von der besonderen Stoffwechselsituation der metabolischen Ammoniakvergiftung abhängig.

Dies konnte bereits sehr deutlich bei den Erörterungen im vorherigen Kapitel gezeigt werden. Die Erklärung steht dafür aus, jedoch scheint wiederum die Annahme einer Hemmung des biochemischen Gleichgewichtes des Abbaus des Histidins bei Anreicherung von Glutaminsäure denkbar. Über den Abbau siehe Abb. 56.

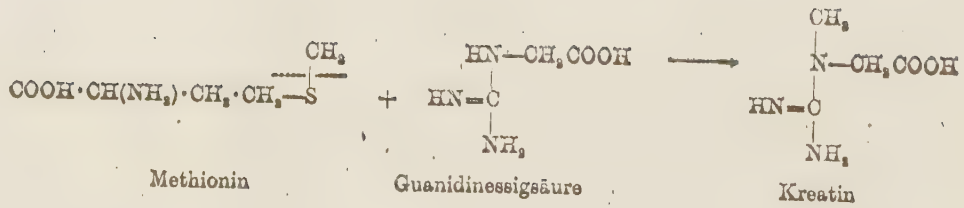


Abb. 54 (nach 62). Methylierung der Guanidinoessigsäure in der Leber.

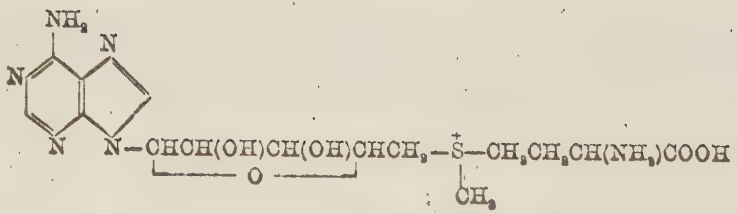


Abb. 55 (nach 62). "Aktiviertes" Methionin, das S-Adenosyl-Methionin.

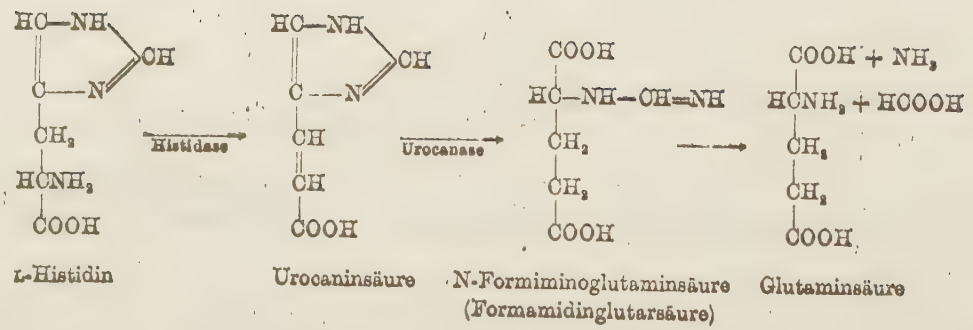


Abb. 56 (nach 62) Abbau des Histidins. Das asymmetrische C-Atom der Glutaminsäure entspricht nicht derjenigen des Histidins. Es ist also neu entstanden.

XIV. Kapitel

Zusammenfassende Diskussion der Klinik der Blutammoniakwerte bei Kindern.

Die toxische Wirkung des Ammoniaks liegt in seiner Behinderung des Trikarbonsäurezyklus (69). Bei der metabolischen Ammoniakintoxikation kommt es zu einem Mangel an Adenosintriphosphat, bedingt durch die vermehrte endergonische Bildung von Harnstoff. Bei Ratten ließ sich diese ATP- und Phosphokreatininverminderung im ammoniakinduzierten Koma nachweisen (107).Diesem ATP-Mangel scheint eine Schlüsselfunktion bei der Erklärung der unterschiedlichen pathophysiologischen Giftwirkungen des Ammoniaks zuzukommen. Der ATP-Mangel führt nämlich zu einer entscheidenden Behinderung der Resynthese des Acethylcholins an den Synapsen und hat damit auf die Nervenerregung einen großen Einfluß. In den Speichergranula des postganglionären sympathischen Neurons wird es unmöglich, Noradrenalin zu speichern, wie durch Versuche an Kaninchen festgestellt wurde. Das Ammonium hat eine Katecholamin freisetzende Wirkung. Am Ganztier wirkt es hypertonisierend (43). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse sowie der Tatsache, daß bei cardio-pulmonalen Erkrankungen der Blutammoniak erhöht ist (69) und der Versuche mit Ratten, bei denen durch Gabe von beta-Rezeptor-Blockern das zum Tode führende Lungenödem bei letaler Ammoniakintoxikation zum größten Teil verhindert werden konnte (70), ist der Schluß berechtigt, daß dem Ammoniak eine entscheidende und wichtige Rolle bei der Entstehung des Lungenödems zukommt. Am Gehirn wirkt das Ammonium bei kürzerer Einwirkung giftig unter Bildung von Durchgangssyndromen verschiedenen Schweregrades. Dies gilt insbesondere für des hepatische Koma (69). An gesunden Versuchspersonen ließ sich die Symptomatik des hepatischen Präkomas durch Ammoniakinfusion hervorrufen (26).

Bei chronischer Ammmniakintoxikation kommt es sowohl im Versuch als auch bei der Eckschen Fistel zu Astrozytenvermehrung mit Alzheimer Typ II Glia und Hirndestruktion mit irreversibler Enzephalopathie (69).

Bei der Interpretation von Ammoniakwerten sind am besten die arteriovenösen Differenzen zu beachten, sowie Verlaufsbestimmungen und Ammoniakbelastungsproben zu machen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die experimentell gesetzte metabolische Ammoniakvergiftung zu einer zunächst nur geringen Erhöhung des venösen Blutspiegels führt, da Ammoniak in die Gewebedepots im Gehirn und vor allem der Muskulatur abgelagert werden kann. Danach kommt es innerhalb von Minuten zur vorläufigen Entgiftung durch Einbau in Glutamin. Erst danach spielt die über Stunden dauernde Entgiftung des Ammoniaks zu Harnstoff vorzugsweise in der Leber die entscheidende Rolle. Bei cardio-pulmonalen Erkrankungen und vor allem bei der Leberzirrhose sind wohl im allgemeinen die ersten zwei Puffermechanismen ausgelastet, sodaß es bei einer kleinen Stickstoffbelastung zu einer starken Steigerung der Blutammoniakwerte mit nur langsamem Abfall und mit nur geringer arteriovenöser Differenz kommt. Wichtig sind auch noch andere klinische Daten. Anoxämie durch niedrigen Hämoglobingehalt führt zu einer außerordentlichen Verminderung der Ammoniakentgiftungsmöglichkeit des Körpers.(69).

Die metabolische Bekämpfung der Ammoniakintoxikation benutzt Redoxstabilisatoren wie Askorbinsäure und Glutathion sowie Metaboliten des Harnstoffzyklus, wie vor allen Dingen Arginin und Ornithin. Bei Ammoniakintoxikation kommt es zu einer Verminderung der reduzierten Pyridonukleotide (12). Diese durch Wasserstoffübertragung für den Kohlehydratstoffwechsel und seine Energiegewinnung bedeutenden Pyridonukleotide werden also durch Redoxstabilisatoren wie Askorbinsäure und

Glutathion geschützt. Reduziertes Glutathion (6 Millimol/kg 30 Minuten vor einer letalen Ammoniumsulfatdosis gegeben, beides i.p.) ließ 30 % der Ratten überleben (100). 1 g Askorbinsäure i.v. erniedrigte den Ammoniakblutspiegel bei Zirrhosepatienten maximal zwischen 4 und 75 % (130). Ratten überlebten zu 60 % eine letale Ammoniumsulfatdosis nach Gabe von 6 Millimol l-Ascorbinsäure pro kg 30 Minuten vor der Ammoniakinjektion (100). Die Schutzwirkung der Metaboliten des Harnstoffzyklus beruht auf der Entgiftung des Ammoniaks zu Harnstoff durch Ankurbelung dieser Stoffwechelvorgänge. Deshalb zeigen sie auch keine Schutzwirkung bei Vögeln, weil diese nur Harnsäure bilden können (100). Bei Gabe von 6 Millimol/kg 30 Minuten vor einer letalen Ammoniumsulfatinjektion wurde mit L-Arginin und l-Citrullin jeweils 100 %-iges Überleben der Ratten und mit l-Ornithin 90 %-iges Überleben erreicht (100). Auf diese Verhältnisse der klinischen Therapiemöglichkeiten ist neuerdings genau eingegangen worden (69). Objektivieren läßt sich die Schutzwirkung nicht nur durch Ammoniakmessungen und durch klinische Beobachtung sondern auch durch Verbesserung des Elektroenzephologramms (12). Wichtige Instrumente der Bekämpfung der metabolischen Ammoniakintoxikation sind eine starke Erniedrigung der Proteinaufnahme mit der Nahrung, orale Neomycingabe zur Bekämfung der Darmbakterien und damit der Möglichkeit der enzymatischen Spaltung des Harnstoffs im Darm durch die Bakterienurease. Da das undissoziierte Ammoniak gut und die Ammoniumionen schlecht lipoidlöslich sind, so reichert sich Ammoniak stark auf der saueren Seite eines durch eine semipermeable Zellmembran getrennten Systems an. Den Effekt der saueren Dialyse kann man sich durch Gabe von saueren Klistieren bei der Ammoniakentgiftung zu Nutze machen (93)

Ein eigenes Kapitel ist die Problematik der Meßwertsbestimmung des Ammoniaks (69). Die älteren Verfahren mit quantitativer Isolierung des Ammoniaks oder aber

direkter Bestimmung nach Enteiweißung ergeben höhere Werte als mit Hilfe der enzymatischen Methode mit der Glutamatdehydrogenase oder im Ionenaustauschverfahren. Wegen der hohen Anzahl der Fehlerquellen, teils durch unterschiedliche Handhabung durch Laboratoriumspersonal mit großer Zeitdifferenz zwischen Probenentnahme und -bestimmung oder methodischen Fehlern, die gleichfalls Ammoniak aus Eiweißsubstanzen entstehen lassen, ist nichts anderes möglich als den Normalwertsbereich von Laboratorium zu Laboratorium neu anzugeben. Von größerer Wichtigkeit als die Kenntnis des unter 100 µg% NH_3-N befindlichen Normalwerts sind arteriovenöse Messungen, Verlaufsbestimmungen und Werte nach Stickstoffbelastung, wie es bereits besprochen wurde. Bei der außergewöhnlichen Aussagekraft und Wichtigkeit der Ammoniakwerte ist es notwendig, diese ebenso routinemäßig zu bestimmen wie die Blutsenkungsreaktion. Bei den älteren kolorimetrischen Methoden kann im allgemeinen als Normalwert 80 µg% NH_3-N angenommen werden (69). Bei den genaueren enzymatischen und Ionenaustauschmethoden liegt er sehr viel niedriger, bei einer Meßreihe unter 25 µg% NH_3-N mit einem Mittelwert von 15,3 µg% NH_3-N (118). Da bei Kindern und Erwachsenen dieselben Stoffwechselverhältnisse der Ammoniakentgiftung vorliegen, so konnte bei der Normalwertsbestimmung der Ammoniakwerte bei Kindern nur die Erwartung bestätigt werden, daß Erwachsenenwerte und Kinderwerte gleich sind (75).

Da der Leber eine entscheidende Bedeutung bei der Entgiftung des Ammoniaks zu Harnstoff zukommt, so führen Leberkrankheiten verschiedenster Genese zu Ammoniakvergiftung. Objektivieren läßt sich dies durch Ammoniakmessungen und durch die klinische Symptomatik des Durchgangssyndroms, die bis zum schwersten Durchgangssyndrom, dem Koma hepaticum, führen kann. Bei chronischer Ammoniakintoxikation kommt es zur progredienten Strukturdegeneration des Gehirns. Bei einem Mädchen

mit der histologisch gesicherten Diagnose subakute, anikterische Hepatitis (14) kam es im Alter von eineinhalb Jahren zu Anfällen von rezidivierendem Stupor mit tiefer Bewußtlosigkeit. Im Alter von 4 Jahren trat der Tod durch postnekrotische Zirrhose ein. Mit 6 Monaten mußte das Mädchen bis zu 20-mal täglich erbrechen. Mit eineinhalb Jahren fiel ihre Paraphrasie auf, ebenso ihre stereotypen Arm- und Beinbewegungen. Der Blutammoniakspiegel lag im allgemeinen weit oberhalb des Normbereiches mit Werten von 130-250 µg% zu Zeiten außerhalb des Komas. Im Koma stiegen die Werte auf 500 µg% NH_3-N. Durch proteinarme Kost konnte eine gewisse Besserung erzielt werden. Die Transaminasen waren ganz leicht erhöht. Die Bromsulfaleinretention war nach 45 Minuten mit 27 % pathologisch. Bei dem Mädchen lag auch eine erniedrigte Aktivität der Ornithin-Transcarbamylase vor, die etwa 1/3 des unteren Normalwertbereiches von normalen Kontrollpersonen erreichte. So kann als sicher angenommen werden, daß das Mädchen an zwei verschiedenen, eine Ammoniakintoxikation induzierenden Krankheiten litt. Mit 3 Jahren und 4 Monaten waren der reduzierte Allgemeinzustand und die psychische Unterentwicklung auffällig. Es bestand Apathie und Hyporeflexie, wie man sie bei chronischer Ammoniakintoxikation findet. Die Leber war glattrandig und deutlich vergrößert. Das EEG zeigte Verlangsamung der Grundaktivität als Zeichen organischer Hirnschädigung. Das Mädchen starb an Leberzirrhose. Bei Bestimmung der venösen Blutammoniakspiegel bei Kindern mit portaler Hypertension und bei Leberkrankheiten ohne portale Hypertension (74) ist die Schwankungsbreite im ersteren Fall größer als im letzteren Fall. Einen guten Aufschluß über die Ammoniakentgiftungsfähigkeit im Einzelfall gibt aber nur die Ammoniakbelastungsprobe. Bei der Gruppe der Kinder mit portaler Hypertension lagen die venösen Blutammoniakspiegel nach Ösophagusvarizenblutungen mit 94 ± 38 µg% NH_3-N höher als bei denen

ohne Blutung. Bei den letzeren ergab sich ein Mittelwert von 104 µg% NH_3-N im Vergleich zum Normalwert bei gesunden Kindern von 75. Bei Kindern ohne portale Hypertension war der Mittelwert 123 µg% NH_3-N. Die gezeigten Ammoniakkurven bei Kindern mit portaler Hypertension nach oraler Ammoniumbelastung zeigen, daß es so ohne weiteres möglich ist, die Ammoniakintoxikationsverhältnisse zu entzerren. Venöse Blutammoniakwerte, die sich in der Nähe des oberen Normalwertsbereichs aufhalten, können bei stark unterschiedlicher Ammoniakintoxikation gefunden werden. Hier sind die arteriellen Vergleichswerte und bei Ammoniakbelastungstests nicht nur die Steilheit des Anstiegs sondern auch die Schnelligkeit des Abfalls von Wichtigkeit. Bei Aufschlüsselung der Meßergebnisse nach der Schwere der Leberkrankheit, der Leberinsuffizienz und der Lokalisation des portalen Blocks ergab sich die leicht verständliche Korrelation des Ammoniakspiegels mit der Schwere der Krankheit, dem Vorhandensein von Leberschäden und der intrahepatischen Lage des Blocks - im Gegensatz zur infrahepatischen. Bei einem Jungen mit portaler Hypertension kam es zum Koma bei 602 µg% NH_3-N. Sehr hohe Blutammoniakspiegel mit 266 respektive 329 µg% NH_3-N wurden nach Gabe von Diuretica gemessen. Interessant sind die Ammoniakbestimmungen bei chirurgischer Behandlung von Kindern mit portaler Hypertension (98). Vier der fünf Patienten hatte bereits einen zirrhotischen Leberstatus. Bei diesen vieren wurde eine Porta-Cava-Seit-zu-Seit-Anastomose durchgeführt. Allen fünf Patienten wurde die Milz exstierpiert. Der Patient mit der normalen Leber bekam eine Cava-Mesenterica-Seit-zu-Seit-Anastomose. Bei keinem der fünf Patienten trat nach 15 Tagen eine Erniedrigung des Ammoniakspiegels als Zeichen der Entlastung der metabolischen Ammoniakintoxikation ein. Bei einem kam es sogar zu schwerer neurologischer Störung mit starker Blutammoniakerhöhung. Weitere Untersuchungen mit dem feinen Indikator des Ammoniakblutpiegels scheinen also ratsam. Der Wert der durchgeführten Operation

als Stoffwechselentlastung scheint fraglich. Bei Messungen der venösen Blutammoniakspiegel (35) bei angeborener Gallenwegsblockade ergaben sich Werte von 1,6 bis 1,9 µg NH_3-N/ml, bei epidemischer Hepatitis Werte von 1,5 bis 1,7 und bei Leberzirrhose in einem Fall 1,4 µg NH_3-N/ml. Diese Werte zeigen die außerordentliche Erhöhung der Ammoniakwerte als Zeichen metabolischer Ammoniakvergiftung bei Leberkrankheiten an.

Beim erwachsenen Menschen führen cardio-pulmonale Krankheiten zu einer endogenen metabolischen Ammoniakintoxikation, die sich teils im erhöhten Blutammoniakgehalt wiederspiegelt und die die Ursache von Durchgangssyndromen dieser Patienten ist (69). Auch beim Kind kommt es bei cardio-pulmonalen Krankheiten zu Ammoniakblutspiegelerhöhungen (35). Bei Lungentuberculose mit relativ begrenzter Größe des Infiltrats ist die Ammoniakerhöhung relativ gering. Der höchste Wert war 1,4 µg NH_3-N/ml. Allerdings fand sich ein solcher Wert sowohl bei einer Blutsenkungsgeschwindigkeit von 610 mm/h als auch bei der geringeren von 95 mm/h. Einen außerordentlich starken Anstieg des Blutammoniaks und damit der metabolischen Ammoniakvergiftung bewirken Fremdkörper in der Luftröhre. Zu einem Ammoniakblutspiegel von 2,1 µg NH_3-N/ml kam es bei starken Atembeschwerden Der Blutammoniakgehalt ist somit direkt ein Gradmesser für den Krankheitsgrad und die Einschränkung der Luftaustauschfunktion der Lunge. Der Mechanismus der Blutammoniakerhöhung auf Werte wie im hepatischen Präkoma bei cardiopulmonalen Krankheiten ist wohl durch zwei Faktoren bedingt. Durch die mangelnde Sauerstoffversorgung des Körpers kommt es zur Störung des für die ATP-Gewinnung wichtigen Trikarbonsäurezyklus und als Folge davon zu einer metabolischen Behinderung der endergonischen Ammoniakentgiftung zu Harnstoff. Eine weitere zusätzliche Möglichkeit der Behinderung der Ammoniakentgiftung liegt im Rückstau zur Leber.

Bei Bronchopneumonie kommt es bei leichter klinischer

Krankheit zu Werten von 1,4 µg NH_3-N/ml, bei mittelschwerer Krankheit zu Werten von 1,6 bis 1,8 und bei schwerer Krankheit zu Werten von 1,8 bis 1,9 µg NH_3-N/ml. Die mechanische Obstruktion und Behinderung der Austauschfunktion scheinen bei atypischer Pneumonie geringer zu sein. Jedenfalls liegen hier die Blutammoniakwerte nur bis höchtenss 1,3 µg NH_3-N/ml. Ein Fall zeigte jedoch 1,6 µg NH_3-N/ml. Eine Korrelation zum Kälteglobulintiter konnte nicht konstatiert werden. Er lag in allen 13 untersuchten Fällen zwischen 32 und 128. Blutammoniakmessungen bei Kindern mit akuter Bronchitis zeigen die außerordentliche metabolische Störung, die infolge der starken Ammoniakintoxikation zu Erbrechen führt. Dies war bei venösen Blutammoniakspiegeln ab 1,6 µg NH_3-N/ml der Fall. Der klinische Gradmesser zunehmender Obstruktion durch Schleim war der Husten. Die venösen Blutammoniakwerte waren erhöht mit zunehmender Stärke des Hustens. Bei leichtem Husten lagen sie zwischen 1,0 und 1,2 µg NH_3-N/ml, bei starkem Husten zwischen 1,4 und 1,5 und bei heftigem Husten, der von Erbrechen begleitet war, zwischen 1,6 und 2,1 µg NH_3-N/ml. Diese Ammoniakmessungen spiegeln deutlich die Ernstheit des Krankheitsbildes wieder und beweisen die Notwendigkeit routinemäßiger Ammoniakbestimmungen in Klinik und Praxis. Auch beim Pseudokrupp kommt es zu einer sehr starken Erhöhung des Blutammoniakspiegels. Die Werte liegen nur geringfügig niedriger als bei der Bronchopneumonie. Ähnliches gilt für das Bronchialasthma, wo es auch zu einer starken Behinderung der Luftaustauschfunktion kommt. Beim Pseudokrupp lagen die Werte bei mittelschwerem Husten zwischen 1,3 und 1,7 µg NH_3-N/ml, bei starkem Husten zwischen 1,6 und 1,7 µg NH_3-N/ml. Beim Asthma bronchiale scheint der Blutammoniakspiegel der einzig objektive und relevante Gradmesser der Schwere des Anfalls zu sein. Die gemessenen Blutammoniakwerte variierten zwischen 1,1 und 3,5 µg NH_3-N/ml. Eine Korrelation zur Atemnot, die in allen Fällen stark und mittelstark war und zum Husten, der in allen Fällen

stark und mittelstark war, ließ sich nicht herstellen. Die starke Erhöhung der Blutammoniakwerte als Zeichen metabolischer Ammoniakintoxikation erklärt, warum Asthma-Patienten als psychoneurotisch auffällig gelten. Sie befinden sich nämlich während des Asthmaanfalls oft in einem ausgeprägten Durchgangssyndrom, das bei Werten von 1,6 µg NH_3-N/ml dem im hepatischen Präkoma entspricht. Nach Abklingen des Anfalls und damit dem Rückgang der Ammoniakintoxikation kommt es auch wieder zum Verschwinden der Symptomatik des Durchgangssyndroms und die Patienten werden wieder psychisch unauffällig. Sehr wichtig ist auch die Möglichkeit der Objektivierbarkeit der Schwere des Asthmaanfalls. Da die subjektive Atemnot nicht korrelierbar ist mit der klinischen Schwere der metabolischen Disturbation, so muß bei Asthmapatienten prinzipiell der Blutammoniakgehalt bestimmt werden. Patienten mit Werten wie im hepatischen Präkoma und Koma, nämlich mit Werten zwischen 1,4 und 3,5 µg NH_3-N/ml, sind auf jeden Fall metabolisch zu behandeln. Hierzu sind Metaboliten des Harnstoffzyklus wie Arginin und Ornithin zur Anregung der Harnstoffbildung, sowie Redoxstabilisatoren wie Askorbinsäure und Glutathion zu geben. Als weitere akute Maßnahme empfiehlt sich die sauere Dialyse des Dickdarms. Patienten mit so hohen Blutammoniakwerten wie 1,7 bis 3,5 µg NH_3-N/ml sind als ernstzunehmende Intensivpflegefälle zu behandeln. Bei den besprochenen 13 Fällen von Kindern mit Asthma bronchiale lagen 10 mit Werten von 1,4 µg NH_3-N/ml bis 3,5 in diesem Bereich. Auch bei den übrigen drei Patienten waren die Ammoniakwerte mit 1,1 bis 1,3 µg NH_3-N/ml deutlich gegenüber dem Normalwert von 0,8 erhöht. Zu Zeiten periodischer Asthmaanfälle ist eine Erniedrigung der Proteindiät und Neomycingabe zu empfehlen.

Die Messungen der Blutammoniakwerte bei Kindern mit Herzkrankheiten zeigen, wie wichtig die Berücksichtigung von Ammoniakintoxikationserscheinungen im Einzelfall ist. Bei der Verschiedenartigkeit der im

Einzelfall zugrundeliegenden Herzfehler kommt es zu unterschiedlichen Stadien metabolischer Ammoniakvergiftung, die sich in unterschiedlich hohen Ammoniakspiegeln zeigt. Die mitgeteilten Werte liegen bei Aortenstenose bei 1,0, bei Stenose der Arteria pulmonalis bei 1,2, bei Zwei-Höhlen-Herz bei 1,2, bei Fallotscher Tetralogie zwischen 1,0 und 1,5, bei Kammerseptumdefekt zwischen 0,9 und 2,0, bei Vorhof- und Kammerseptumdefekt bei 1,4 und bei Vorhefseptumdefekt bei 2,0 μg NH_3-N/ml. Die chronisch erhöhten Ammoniakwerte als Zeichen chronischer metabolischer Ammoniakvergiftung zeigen durch die verminderte Intelligenz die progredierende Hirndestruktion der Patienten mit Herzkrankheiten an. Diese klinischen Erscheinungen könnten wohl gemildert werden, wenn eine metabolische Ammoniakentgiftung konsequent durchgeführt werden würde. Hierbei käme die starke Proteinrestriktion in erster Linie in Frage. Wichtig ist die frühzeitige Behandlung und logische Fortsetzung der Maßnahmen, solange der Herzfehler nicht operativ bereinigt ist.

Auch in der Rekonvaleszenz liegen erhöhte Ammoniakwerte vor. So gingen die Ammoniakwerte bei Bronchopneumonie vom 2. Krankheitstag mit 1,8 μg NH_3-N/ml in drei Fällen nach 10 Tagen erst auf 1,3 und nach sieben Tagen in zwei anderen Fällen auf 1,2 und 1,3 μg NH_3-N/ml zurück. Bei einem Fall mit Asthma bronchiale lag der Ammoniakgehalt am zweiten Tag bei 1,9 und war am vierten Tag mit μg NH_3-N/ml immer noch sehr stark erhöht. Dies erklärt die Anfälligkeit und Auffälligkeit dieser Patienten in psychischer Hinsicht. Der Asthmaanfall hat also eine starke metabolische Ammoniakvergiftung hervorgerufen, die Zeit zur Wiederherstellung des Gleichgewichtes braucht. Diese Zeit ist wesentlich größer als die Zeit des eigentlichen Asthmaanfalles. Dies ist bei der Behandlung der Asthmapatienten zu berücksichtigen.

Die Ammoniakmessungen bei verschiedenen Kinderkrankheiten (35) lassen sich nach ihrer pathogenetischen Bedeutung für die Entstehung der Ammoniakintoxikation in drei

Gruppen einteilen. Die metabolische Ammoniakintoxikation entsteht bei der ersten Gruppe durch metabolische Hemmung der Entgiftung, bei der zweiten Gruppe durch vermehrte Autointoxikation im Darm und bei der dritten Gruppe infolge verminderter Ausscheidung von Harnstoff durch die Nieren.

Als Vertreter der ersten Gruppe wurden Infektionskrankheiten wie Tonsillitis, Pharyngitis und Masern sowie allergische Krankheiten wie Urticaria, Strophulus, Säulingsekzem, allergische Purpura und Rheumatisches Fieber behandelt. Leukämie kann auch dazu gerechnet werden, nimmt jedoch eine Sonderstellung ein. Der bei akuter Tonsillitis bestehende ausgeprägte Brechreiz darf als typisches Symptom der Ammoniakintoxikation gewertet werden. Diese entsteht wohl durch Besetzen der Leberkapazität bei der vermehrten Bildung von Eiweißstoffen zur Antikörperbildung. Die Ammoniakwerte des venösen Blutes bei akuter Tonsillitis und Pharyngitis liegen zwischen 0,9 und 1,4 μg NH_3-N/ml. Die Ammoniakwerte bei Masern sind wohl vermutlich unmittelbar vor Auftreten des Exanthems am höchsten. Jedoch liegen darüber keine Messungen vor. Am ersten Tag nach Auftreten des Masernexanthems lagen die Werte bei 1,2 und 1,3 μg NH_3-N/ml und am zweiten Tag waren sie bereits etwas niedriger mit 1,1 und 1,2 μg NH_3-N/ml. Die Ammoniakerhöhung beruht wohl auf dem vermehrten Auftreten von Eiweißspaltprodukten, sei es durch die Masernviren oder durch die unspezifische Erhöhung des Katabolismus im Fieber. Bei den Krankheiten mit allergischer Genese kommt es zu oft außergewöhnlich hohen Blutammoniakspiegeln. Die Erklärung dürfte darin zu suchen sein, daß die Leberentgiftungsfunktion für Ammoniak durch die starke Bildung von Eiweißen eingeschränkt ist. Bei Strophulus und Urticaria müssen unbedingt auch Maßnahmen zur metabolischen Ammoniakbekämpfung in Betracht gezogen werden. Bei leichter Urticaria liegen die Ammoniakwerte bei 1,3 bis 1,4, bei mittelschwerer Urticaria zwischen 1,7 und 2,0 μg NH_3-N/ml. Dies entspricht

Werten wie im hepatischen Präkoma. Ebenso stark ist der Ammoniakgehalt bei Strophulus erhöht. Bei leichtem Strophulus liegen die Werte zwischen 1,2 und 1,5 und bei mittelschwerem zwischen 1,6 und 2,0 μg NH_3-N/ml. Beim Säuglingsekzem kommt es auch zu einer Ammoniakintoxikation, die jedoch geringer ist. Bei einem Säuglingsekzem, das den ganzen Körper bedeckte, wobei leichtes Fieber bestand, wurde erst ein Wert von 1,5 μg NH_3-N/ml erreicht, wie er schon beim leichten Strophulus oder mittelschwerer Urticaria vorliegt.
Die sehr hohen Blutammoniakwerte bei allergischer Purpura sollten unbedingt intensiv behandelt werden. Bei leichter allergischer Purpura liegen die Werte bei 1,2 bis 1,5, bei mittelschwerer zwischen 1,5 und 1,7 und bei schwerer allergischer Purpura zwischen 1,8 und 2,0 μg NH_3-N/ml. Interessant ist auch die Erhöhung des Ammoniaks im rheumatischen Fieber. Es treten zu Beginn der Krankheit am zweiten bis zehnten Krankheitstag Werte von 1,3 bis 1,5 μg NH_3-N/ml auf, die sicherlich psychische Störungen bewirken. Nach einem Monat wurden bei zwei Patienten 0,8 und 0,9 μg NH_3-N/ml gemessen was also in der Nähe des Normalwertes liegt.
Bei akuter Leukämie, die ja direkt die Leber betrifft, mit der Lebervergrößerung um 1 bis 3 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen und stark erniedrigtem Hämoglobinwerten zwischen 30 und 74 g% konnten venöse Ammoniakwerte zwischen 0,9 und 1,6 μg NH_3-N/ml gemessen werden. Da die Anämie langsam eintritt, so kann sich der Körper in seinem Stoffwechsel darauf einstellen. Bei starkem Nasenbluten stieg jedoch der Ammoniakwert von 1,1 auf 2,0 μg NH_3-N/ml.

Bei intestinalen Krankheiten wie akuter Verdauungsstörung, akuter Enteritis, bakterieller Dysenterie, Colitis und periodischem Erbrechen kommt es zu einer enteralen Ammoniakintoxikation durch Zersetzung von Eiweiß und Mehraufnahme von Ammoniak im Darm als Folge des dort stattfindenden Zellzerfalls. Bei akuter Verdauungsstörung

kommt es in leichten Fällen zu einer Steigerung des Wertes auf 1,3 bis 1,4, bei mittelschwerem Krankheitsbild zwischen 1,3 und 1,9 µg NH_3-N/ml. Diese starke Ammoniakintoxikation bietet die Erklärung dafür, warum Proteinentzug bei der Heilung von gastrointestinalen Beschwerden so wohltuend wirkt. Bei akuter Enteritis kommt es bei leichtem Krankheitsbild zu einer Steigerung auf 1,3 bis 1,5 und bei mittelschwerem auf 1,6 bis 2,0 µg NH_3-N/ml. Eine metabolische Ammoniakbekämpfung ist also indiziert. Bei der bakteriellen Dysenterie trägt wohl neben den Elektrolytstörungen auch die Ammoniakintoxikation zu den Bewußtseinstrübungen bei. Die gemessenen Werte lagen zwischen 1,1 und 1,8 µg NH_3-N/ml. Bei Colitis allein kommt es zu einer wesentlich geringeren Blutammoniaksteigerung als bei Enteritis. Dies beruht wohl auch darauf, daß durch die sauere Diarrhoea ein sauerer Dialyseeffekt auftritt. Bei leichter Colitis fanden sich Werte zwischen 1,0 und 1,3 und bei mittelschwerer 1,5 µg NH_3-N/ml vor. Bei Messungen des Blutammoniakgehaltes bei periodischem Erbrechen ergaben sich Werte zwischen 1,5 und 1,9 µg NH_3-N/ml. Es kann ohne weiteres gesagt werden, daß das Erbrechen als Symptom der metabolischen Ammoniakvergiftung angesehen werden muß. Die kausale Ursache des Erbrechens wäre dann noch zu klären.

Der Mechanismus der Ammoniakerhöhung bei akuter Nephritis und Nephrose liegt in einer Behinderung der Ausscheidung von Harnstoff. Dieser Harnstoff unterhält eine metabolische Ammoniakintoxikation, da er durch die Urease der Darmbakterien in Ammoniak hydrolysiert wird. Leider waren bei den Meßwerten über renale Krankheiten nicht die Serum-Kreatinin-Werte angegeben. Bei akuter Nephritis betrug der venöse Ammoniakspiegel 0,9 bis 1,8 µg NH_3-N/ml, bei Nephrose 1,0 bis 1,6. Die psychischen Störungen der Durchgangssyndrome bei Urämie beruhen auf metabolischer Ammoniakintoxikation (69).

Auch im Stadium der Rekonvaleszenz der eben besprochenen

Krankheiten lagen noch starke Ammoniakerhöhungen als Zeichen metabolischer Ammoniakintoxikation vor, wie einige Beispiele verdeutlichen mögen. Bei akuter Verdauungstörung ging der Wert von 1,9 nach 8 Tagen auf µg NH_3-N/ml zurück, bei periodischem Erbrechen von 1,6 am 2. Krankheitstag auf 1,0 am 4. Tag, bei bakterieller Dysenterie von 1,7 am 2. Krankheitstag auf 1,2 am 18. Tag, bei allergischer Purpura von 1,8 am 2. Tag auf 1,5 am 18. Tag , bei Urticaria von 2,0 am 1. Tag auf 1,0 am 18. Tag, bei akuter Nephritis von 1,8 am 6. Tag auf 1,4 am 60. Tag und bei Nephrose von 1,6 am 2. Krankheitstag auf 1,0 am 16. Tag. Die Korrelation mit der Schwere der klinischen Symptomatik und der Rückgang in der Rekonvaleszenz beweisen, daß es sich bei diesen Einzelmessungen nicht um Zufallsmessungen handelt. Verlaufsbestimmungen der Ammoniakwerte, Ammoniakbelastungsproben, und Ammoniakmessungen nach metabolischer Behandlung sind angezeigt, ebenso wie die Beschreibung der psychischen Symptomatik und die Objektivierung durch EEGs.

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse, daß die metabolische Ammoniakvergiftung die psychisch-neurologische Ausfallssymptomatik der Durchgangssyndrome im hepatischen Präkoma und Koma bewirkt (69), kann man die pathophysiologischen Zusammenhänge des sonst weitgehend unklaren Reyesydroms klären. Es ist eine akute und gewöhnlich fatal endende Enzephalopathie, die mit abnormen Leberfunktionsproben und fettiger Infiltration der Leber und Nieren einhergeht. An Hand von 10 Fällen (53) konnte gezeigt werden, daß die Erkrankung während der kalten Jahreszeit vom November bis Februar auftritt. Die Erkrankung scheint unabhängig vom Geschlecht des Patienten zu sein. Von den 10 besprochenen Fällen starben 5. 4 wurden gesund und ein Patient überlebte mit starken ZNS-Schäden. Das klinische Bild der Patienten ähnelte sehr stark dem hepatischen Koma. Es kam bei allen Patienten zu schweren und schwersten Durchgangssyndromen mit Stupor, Koma, Rigidität,

Spastizität sowie Erbrechen, Dies ist typisch für die Ammoniakintoxikation. Konvulsionen traten bei 7 Patienten während der Krankheit auf. Interessanterweise kam es zu keinen Konvulsionen bei dreien der vier Patienten, die sich wieder vollständig erholten. Die Prodromi bestanden in unspezifischer febriler Krankheit mit Husten, Schnupfen oder milden gastrointestinalen Störungen. Zwei Patienten hatten Kontakt mit Variola-Patienten. Vier Patienten starben während der akuten Phase von 4-17 Tage nach Einsetzen der zerebralen Störungen unter Zeichen von Hirnstammdysfunktion mit Störung der Atmung innerhalb von Stunden nach Einsetzen des Komas. Bei dreien dieser Patienten war das Überleben durch einen Respiratoreinsatz künstlich verlängert worden nach Aussetzen aller kortikalen und Hirnstammfunktionen. Ein Fall überlebte 4 Monate in einem tief dekortikierten Status. Ein Fall wurde zum Pflegefall. Bei den vier Patienten, die sich wieder vollständig erholten, war offensichtlich auch das klinische Bild etwas milder. Es kam zu keinen Störungen der Pupillenreaktion oder der Augenbewegungen. Stupor und Koma dauerten jedoch bis zu 48 Stunden. Danach kam es sehr schnell zu einer vollständigen Erholung von den neurologischen Ausfällen. Alle Kinder kehrten dann innerhalb von 7 Tagen zu ihrem Normalstatus zurück. Ein Erregernachweis für Viren oder Bakterien in Blut und Liquor gelang nicht. Die Lumbalpunktur ergab normale Verhältnisse. Im Koma zeigten die 7 abgeleiteten EEGs starke Abnormität mit delta-Wellen mit hoher Amplitude und teilweise eingesprengten spikes in einigen Fällen. Die SGOT-Werte waren stark erhöht und lagen zwischen 320 und 3200 Einheiten. Gleichfalls war der Blutammoniak, der nur in drei Fällen im Koma gemessen wurde, sehr stark erhöht und lag zwischen 542 und 1027 µg% NH_3-N. Damit steht außer Zweifel, daß die klinische Symptomatik des Komas durch die metabolische Ammoniakintoxikation hervorgerufen wurde. Bei drei Verlaufsmessungen wurde klar, daß beim Reyesyndrom

eine foudroyant verlaufende, exorbitant hohe Ammoniakintoxikation vorliegt. Bei dem Patienten mit Komaammoniakwerten von 542 und 762 µg% NH_3-N fielen die Ammoniakwerte bereits innerhalb von 2-3 Tagen auf den Normalwertsbereich zurück, während sich die Werte in dieser Zeit bei dem Fall mit 1027 µg% NH_3-N erst einem Wert von 200 µg% NH_3-N genähert hatten. Der weitere Rückgang in den oberen Normalwertsbereich von 90 µg% NH_3-N nahm in diesem Fall nochmals eine Woche in Anspruch. Leider wurde bei diesen Fällen keine wirkungsvolle metabolische Ammoniakbekämpfung vorgenommen. Obwohl sich die Blutammoniakwerte am dritten Tag nach dem Erwachen aus dem Koma, dem schwersten Durchgangssyndrom, bei einem Patienten dem oberen Normalwertsbereich des Blutammoniaks genähert hatten, so kam es doch zu einer klinisch deutlichen weiteren Verbesserung des Patienten. Sein Zustand veränderte sich in dieser Zeit aus dem stupurösen, mittelschweren Durchgangssyndrom zum mehr wachen Zustand hin. Der Grund für diese weitergehende Verbesserung des klinischen Durchgangssyndroms dürfte hier weniger in einem weiteren Rückgang der Ammoniakintoxikation liegen als vielmehr auf einem organischen Heilungsprozeß der durch die extreme Ammoniakvergiftung bewirkten organischen Hirnschäden beruhen.
In zwei Fällen wurde eine ausgesprochene Hirnschwellung konstatiert. Das EEG zeigt im Koma diffuse delta-Wellen mit einer Frequenz von 1-2 Wellen/sec, beim Übergang aus dem schwersten Durchgangssyndrom ins schwere bereits beta-Wellen mit einer Aktivität von 4 Wellen/sec und war bereits 8 Tage nach Einlieferung des Patienten ins Krankenhaus wieder völlig normal.
Die Nekropsie bei einem Reye-Syndrom zeigt, daß das Gehirn generell ödematös ist und die Gyri abgeflacht sind. Mikroskopisch zeigt sich eine schwere eosinophile Nekrose der Neuronen in Gebieten des zerebralen Kortex, der subkortikalen weißen Strukturen des Gehirnstamms und in der Tiefe der zerebralen Sulci. Der Neocortex scheint stärker betroffen als der Hippo-

campus. Das Cerebellum hatte eine normale Anzahl von Purkinjezellen. Die Astrozyten-Nuclei im zerebralen Cortex waren angeschwollen, speziell in Gebieten mit neuronaler Nekrose. Inflammatorische Prozesse konnten nicht nachgewiesen werden. Die klinische Symptomatik des Reye-Syndroms, die EEG-Veränderungen und die Hirnhistologie können eindeutig als Schäden der metabolischen Ammoniakintoxikation angesehen werden. Wie Leberuntersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Einsetzen des Reye-Syndroms zeigten, so liegt dem pathophysiologischen Geschehen eine akute gelbe Leberatrophie zugrunde. Bei dem akut verstorbenem Fall zeigte die Leber makrospopisch gelbes Aussehen und mikroskopisch diffuse, fettige Infiltration mit Vakuolisation der Leberzellen, dazu Areale mit akuter, fokaler Leberzellnekrose mit mononuklearem Infiltrat. Bei einer Lebernekropsie beim Tod 17 Tage nach Beginn des Durchgangssyndroms zeigte sich bereits überall normale lobuläre Architektur. Das periphere Parenchym war verschwunden und das verbliebene zeigte Zeichen der Regeneration mit ausgeprägter Pleomorphie sowie bi- und trinukleären Zellen. Fetteinlagerungen waren nicht vorhanden, was als Heilungsphase einer Fettleber angesehen wurde. Bei einem Patienten, der die Krankheit überlebte, war eine Leberbiopsie einen Monat nach Beginn der Krankheit völlig normal, ebenso bei dem Patienten, der vier Monate nach der akuten Krankheit im dekortikierten Status starb.

Bei genetischer Ursache chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation kommt es zu hirnorganischen Veränderungen irreversibler Natur, die für eine bizarre Symptomatik entsprechend der Unterschiedlichkeit der Hirnatrophie verantwortlich sind. So konnten in einem Krankenhaus unter über 6000 hirngeschädigten Kindern (97) bei 22 Mädchen mit gleichartiger Symptomatik eine Erhöhung des Serumammoniakspiegels bis zum Fünffachen der Norm festge-

stellt werden. Die ausschließliche Gynäkotropie läßt auf einen chromosomalen Defekt schließen. Hier liegt in erster Linie der Verdacht nahe, daß es sich um einen Ornithin-Transcarbamylase-Defekt handeln könnte. Dieses Defektsyndrom zeichnet sich durch Gynäkotropie und seine relative Häufigkeit aus, wie es noch weiter unter besprochen wird. In der Familien der 22 Kinder gab es eine erhöhte Rate von Totgeburten. Vor dem Alter von 9 Monaten wurden die Störungen bei den Patienten meist leider nicht erkannt. Eine erfolgversprechende Behandlung müßte aber schon im frühesten Säuglingsalter mit Proteinrestriktion durchgeführt werden. Dies ist nur möglich, wenn die Diagnose durch routinemäßig durchgeführte Ammoniakbestimmungen klar ist. Die Bedeutung solcher Messungen erhellt sich auch aus der Tatsache, daß bei demselben Krankengut von 6000 hirngeschädigten Kindern nur 8 Phenylketonuriefälle waren.

Die Kinder zeigten eine gewisse Spastizität, diffus pathologische Veränderungen am EEG. Bei 15 der 22 Fälle kam es zu Konvulsionen. Histologisch wurde Nervenzellatrophie mit reaktiver Wucherung der Astrozytenglia nachgewiesen.

Eine seltene Störung des Harnstoffzyklus liegt beim Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt vor (33). Die Werte der Enzymaktivitätsänderung wurde nicht mitgeteilt. Die hereditäre Herkunft des Leidens ist wahrscheinlich, da drei Schwangerschaften mit Abort endeten, 2 Geschwister neonatal und im Alter von 5 Monaten sowie auch eine mütterliche Tante und eine mütterliche Großtante neonatal unter Konvulsionen starben. Nach Gabe von proteinreicher Nahrung wie Milch oder Kaseinhydrolysat kam das Mädchen ins Koma mit Ammoniakwerten im Blut bei 480 µg% NH_3-N und im Liquor bei 550 µg% NH_3-N. Bei proteinfreier Ernährung verbesserte sich der Status schnell. Bei Niedrigproteindiät von 1 g Protein/kg Körpergewicht/die schien sich das Mädchen normal zu entwickeln. Leider machte man mit 5 Monaten

eine Laparatomie zur Gewinnung einer Leberbiopsie, die außer einer gewissen fettigen Veränderung mit Leberinfiltration normale Verhältnisse ergab. Das Kind kam ins Koma und starb. Dies zeigt eindringlich die Gefährlichkeit auch relativ geringer operativer Eingriffe bei Patienten mit verminderter Ammoniakentgiftungsfähigkeit. Durch isotopmarkierten Stickstoff konnte bei oraler Gabe gezeigt werden, daß der Einbau in Harnstoff außerordentlich verzögert war, wenn man vom Ammoniak ausging, nicht jedoch bei Gabe von N^{15}-Citrullin.

Bei Ornithintranscarbamylase-Defekt wurden die Fälle A, B und C (106, 65, 7) sowie D (63) und E (51, 50) ausführlich besprochen. B und C wurden ohne nähere Untersuchung als eineiige Zwillingsschwestern bezeichnet und sind Kusinen mütterlicherseits zu Fall A. Die Tragik der klinischen Symptomatik besteht darin, daß eine so unerhört wichtige Laboratiumsgröße wie der Ammoniakwert, der unbedingt routinemäßig ebenso wie die Senkungsreaktion bestimmt werden sollte (69), nur außerordentlich selten bestimmt wird. Wenn die klinische Odyssee, die in Fall A eine hintere Gastroenterostomie beinhaltete, da man das beständige Erbrechen auf eine duodenojejunale Obstruktion zurückführte, schließlich durch Messung der Ammoniakblutspiegel zur richtigen Diagnose führt, so sind bereits schwerste hirnorganische Veränderungen irreversibler Art eingetreten. In Sonderheit wirkt die chronische metabolische Ammoniakvergiftung schädlich am Neocortex, bei dem es zu einer ausgeprägten Destruktion kommt, während demgegenüber Hirnstamm und Cerebellum relativ wohl erhalten bleiben. Im Cortex kommt es zu Neuronendegeneration. Die Nervenzellen zerfallen durch Karyolysis und es kommt stellenweise zu kleinen zystischen Aussparungen, die teilweise mit Neutralfett und Lipophagen gefüllt sind. Besonders bemerkenswert ist die Veränderung der Astrozyten. Diese zeigen große, durchscheinende Kerne wie die

Alzheimer Typ II Glia. Da genau dieselben Veränderungen auch im Versuch mit chronischer Ammoniakintoxikation und bei der Eckschen Fistel beobachtet werden (69), so handelt es sich wohl um eine spezifische Giftwirkung des Ammoniaks, die also auch damit zur Klärung der nebulösen Ätiologie des Morbus Alzheimer beizutragen vermag. Auch die Bergmannglia im Cerebellum ist vom Alzheimer Typ II. Dieselbe Glia findet sich auch in den Basalganglien. Die Hirnveränderungen sind graduell verschieden. So war bei Fall B das Gehirn makroskopisch unauffällig, während es bei Fall A sehr deutlich die nahezu völlige Zerstörung des zerebralen Cortex und der benachbarten weißen Substanz erkennen ließ.

Typisch für die Ammoniakvergiftung ist das periodische Erbrechen bereits in den ersten Lebenswochen. Nach einer gewissen Agitationsphase kommt es zu Lethargie und Stupor und dann zum Koma. Die Muskeln sind zu Beginn des Durchgangssyndroms erst hypotonisch und werden dann hypertonisch mit Extensorspasmus, Opithotonus und Trismus. Im Koma wird das Babinski-Zeichen positiv. Die Kinder bleiben sowohl mental als auch körperlich in der Entwicklung außerordentlich zurück. Das EEG zeigt difusse Abnormität ohne jeden oder mit nur spärlich entwickeltem alpha-Rhythmus. Die Amplitude in den vorderen Ableitungen ist größer. Die Ammoniakvergiftung bedingt auch Konvulsionen. Der Tod bei Fall A trat in einem Koma unter Konvulsionen durch Lungenödem ein, wie der Sektionsbefund zeigte. Der Blutammoniakspiegel war dabei kurz vor dem Tod sehr hoch mit 930 $\mu g\%$ NH_3-N. Ein Koma kann sehr leicht durch Gabe von Milchdiät ausgelöst werden. Durch eine vernünftige Behandlung kann bei den zugrundeliegenden organischen Veränderungen bereits wenige Monate nach der Geburt keine klinische Verbesserung mehr erreicht werden, sondern nur weitere Schädigung vermieden werden. Außerordentlich deutlich konnte dies in Fall D gezeigt werden. Bei normaler Diät lag der Nüchternblutammoniak bei

865 µg% NH_3-N und nach oraler Belastung mit 5 g Protein in Milchform bei 1240 µg% NH_3-N. Der entsprechende Wert im Liquor cerebrospinalis lag bei 435 µg% NH_3-N. Durch eine Niedrigproteindiät mit 6 g/die, was 1,2 g Protein/kg/die entsprach, konnte der Nüchternblutammoniakspiegel auf 60 µg% NH_3-N gehalten werden. Dies wurde erreicht, indem die Nahrung auf 6 Portionen verteilt wurde und auch insgesamt täglich 3g Citronensäure/die unmittelbar vor der Nahrungsaufnahme gegeben wurden. Die Zitronensäure bewirkte wohl durch ihre Ankurbelung des Trikarbonsäurezyklus, daß der Ammoniakwert nicht den Normalbereich verließ. Da das EEG Zeichen für starke organische Gehirnveränderung zeigte und sich bei einer Schädeltrepanation ein stark atrophisches Hirn erkennen ließ, so konnte sich die klinische Verbesserung nur noch in Gewichtszunahme zeigen.
Bei frühzeitiger Erkennung und konsequenter Behandlung der Enzymdefekte mit vor allem Proteinrestriktion lassen sich die klinischen Schäden nicht nur in der Theorie vermeiden. Ein Beispiel aus der Praxis ist hier die Mutter von Fall D. Da diese als Kind Kuhmilch und Proteinnahrung ablehnte, so wurde sie bis zum Alter von 10 Monaten mit Brustmilch ernährt und erst mit fast 3 Jahren vollständig entwöhnt. Diese Ernährungsweise führt wohl automatisch durch die geringe Brustmilchmenge zu einer Niedrigproteindiät. Die Mutter von Fall D lehnt Fleisch, Milch und Eiweiß ab, da sie nach Genuß dieser Nahrung mit hohem Proteingehalt lethargisch wird und sich oft erbricht. Sie ist körperlich und geistig normal.

Beim Ornithin-Transcarbamylase-Defekt sind die üblichen Laboruntersuchungsergebnisse normal. Der Blutharnstoff ist meist niedrig und liegt zwischen 9 und 29 mg% bei Fall A. Das Glutaminband ist bei der Papierchromatographie des Urins verstärkt. Die Wasserstoffionenclearance der Nieren ist normal. Die Wasserstoffionen werden zum größten Teil,

den. Eine Unfähigkeit der Nierentubuli Phosphorsäure auszuscheiden lag nicht vor. Bei normaler Proteinaufnahme liegen die Ammoniakspiegel sehr hoch. Bei Fall A waren es 980 µg% NH_3-N im Blut und 360 im Liquor. Bei drastischer Reduzierung der Proteindiät sank der Blutammoniakspiegel auf 118-143 µg% NH_3-N im Blut und auf 20 µg% NH_3-N im Liquor. Hier hatten sich die Werte dem oberen Normalwertsbereich sehr gut genähert, der bei 80 respektive 10 µg% NH_3-N für Blut und Liquor liegt. Die Ornithin-Transcarbamylaseaktivität der Patienten A und B war auf 5 bzw. 7 % des Normalwertes reduziert.

Daß eine Niedrigproteindiät zu völlig normalem Leben führen kann, zeigt die Enzymaktivität der Ornithintranscarbamylase der Mutter von Patient B und C, die ebenso wie bei Patient A auf ein Drittel des unteren Normalwertes erniedrigt war. Eine gewisse Harnstoffbildung findet noch statt, die bei erhöhten Ammoniakwerten eine Steigerung erfährt. Bei Patient A lag bei Nullproteindiät ein Ammoniakspiegel von 95 µg% NH_3-N vor. Hierbei war der Blutharnstoff 6 mg% und der Liquor-Glutamingehalt 9 mg%. Bei Gabe von 1,5 g Protein/kg/die stieg der Ammoniakspiegel im Blut auf 450 µg% NH_3-N. Hierbei war der Harnstoffspiegel bei 9 mg% im Blut und der Liquor-Glutamingehalt sehr stark auf 45,5 mg% angestiegen. Bei der Verteilung der Aminosäuren in Liquor und Plasma sind die Schlüsselwerte die niedrigen Citrullinwerte. Die erhöhten Glutaminwerte sind ein Resultat der Ammoniakentgiftung.

Wahrscheinlich durch die Aktivität der Glutamintransaminase in der Niere (91) kommt es zu erhöhten Alaninspiegeln. Bei Vergleich der Werte der Patienten A, B, C und ihrer Mütter fällt auf, daß die Patienten B und C und ihre Mutter eine bessere Möglichkeit des Einbaus von Ammoniak in Glycin als Patient A und seine Mutter zu haben scheinen. Dies drückt sich in einer Erhöhung der Glycinwerte aus. Auch dieses Glycin entsteht wohl zum Teil aus Ammoniak und Glyoxalat durch die Glycinoxydase in

der Niere. Auffällig ist die großer Übereinstimmung der Meßwerte der phänotypisch schwer kranken Kinder A und B mit denen ihrer phänotypisch gesunden Mütter und dem phänotypisch gering erkranktem Patienten C. Dies sind keine Zufallsbefunde, da die Werte der Väter der Patienten B und C normal sind. Der große phänotypische Unterschied im Krankheitsbild der Patienten A, B C und ihrer Mütter erhellt sich nicht völlig aus dem dargebotenem Material. Bei dem außerordentlich großen Einfluß der Proteinnahrung mit schwerst toxischer Ammoniakvergiftung bei proteinreicher Kost und Ammoniakwerten in der Nähe des Normalbereichs bei Niedrigproteindiät kommt der Pflege und Ernährung der Kinder eine außerordentliche Bedeutung zu. Hier hat die unterschiedliche Einfühlungsgabe der Mütter einen außerordentlichen Einfluß, der nicht unterschätzt werden darf. Es macht einen großen Unterschied in der klinischen Symptomatik, ob diesen Kindern bei Perioden mit Brechattacken und Ammoniakintoxikation die Milch von der Mutter quasi hineingepfropft wurde oder ob diese Kinder sich bei Zuckerflüssigkeit erholen durften. Während im letzteren Fall das Durchgangssyndrom der Ammoniakvergiftung schnell zurückgehen kann, so muß die Verstärkung der Ammoniakintoxikation im erstern Fall zu hirnorganischen Ausfällen führen. Außer dieser Erklärung, die sicherlich eine nicht zu unterschätzende Bedeutung hat, ist es möglich, daß die Ornithintranscarbamylase qualitativ unterschiedlich ist. Dies konnte im Fall D und seiner Mutter demonstriert werden. Während sich der Wert der Ornithin-Transcarbamylase-Aktivität bei normalen Erwachsenen bei ph 7 und ph 8 nur geringfügig ändert, so sind Fall D und seine Mutter in diesem Punkt stark ph-empfindlich. Während beide bei ph 7 eine Aktivität von 1/10 des niedrigsten normalen Grenzwertes hatten, so lag bei ph 8 eine große Differenz vor; Fall D hatte 1/4 und seine Mutter bereits 1/2 der normalen niedrigsten Grenzwerts-Aktivität der Ornthin-Transcarbamylase. Der Grenzbereich der normalen Aktivitäten hatte sich

von 3950-6650 Einheiten bei ph 7 auf 3900-9090 Einheiten bei ph 8 verändert. Bei Fall E betrug übrigens die Ornithintranscarbamylaseaktivität weniger als vier % der Kontrolle.

Mit dem Nachweis von Pyridinsynthesemetaboliten im Urin bei Ornithin-Tanscarbamylase-Defekt scheint ein biochemisches Äuqivalent für die bei der Sektion festgestellten Hirndegenerationen gefunden worden zu sein. Die nachgewiesenen Konzentrationen sind schon eher mit der organischen Ausfallssymptomatik korrelierbar als die eben besprochenen Aktivitätserniedrigungen der Ornithintranscarbamylasen. Patient A hatte bei Niedrigproteindiät eine Konzentration von 35 mg% Orotsäure im Urin bei einer täglichen Ausscheidung von ungefähr 60 mg. Bei Patient C lag die Orotsäureausscheidung nur bei 8 mg/die. Beim Patienten A lag die Urin-Uridin-Konzentration bei 22,5 mg% und von Uracil bei 27,5 mg%, während Patient B eine Uracilkonzentration von 50 mg% hatte, die jedoch bei Niedrigproteindiät nahezu völlig verschwand. Die Auffassung, daß durch die Hemmung der Ornithintranscarbamylase-Funktion eine vermehrte Anreicherung von Carbamylphosphat als dem Ausgangspunkt der Pyrimidinsynthese zu einer vermehrten Anhäufung seiner Metaboliten führe (63), kann nicht geteilt werden, da es sich bei diesen Reaktionen nicht um chemische Gleichgewichtsreaktionen handelt und die sehr wichtigen Energieverhältnisse, die gerade bei der Ammoniakvergiftung ein wesentliches Merkmal sind, nicht berücksichtigt sind. Es kommt vielmehr zu einer Anhäufung von Pyrimidinmetaboliten infolge der durch Energiemangel bedingten Anhäufung von Zwischenprodukten der Kerneiweiße und auch deren Zerfall bei neuronaler Degeneration. Die Synthese des Pyrimidinrings geht von der alpha-Ureido-Bernsteinsäure sive Carbamyl-Asparaginsäure aus. Der weitere Weg der Synthese zum Cytosin geschieht, indem zunächst aus Uridinmonophosphat mit Hilfe von ATP das Uridintriphosphat gebildet wird, das dann mit NH_3

und ATP zum Uridintriphosphat und ADP und Phosphat reagiert (62). In der Behinderung des Trikarbonsäurezyklus und damit der ATP-Gewinnung mit seinen vielfältigen pathophysiologischen Konsequenzen liegt jedoch gerade die spezifische Giftwirkung des Ammoniumions (69). Dieser schwere Block in der Synthese der Pyridonukleotide und damit einer Hemmung der Biosynthese von DNS und RNS bewirkt bei chronischer, metabolischer Ammoniakintoxikation den Zerfall von Kerneiweiß, insbesondere im Gehirn. Dies gilt wohl nicht nur für die geschilderten Fälle A und B, sondern ganz allgemein bei chronischer Ammoniakintoxikation, also auch für die Ecksche Fistel.

Interessante Funde waren noch eine leichte, unspezifische Erhöhung von SGOT, SGPT und LDH bei Fall D, die bei Niedrigproteindiät merklich zurückging. Bei Fall E ergab eine Serummessung eine leichte Erhöhung des Lysinspiegels und eine Analyse der Aminosäuren einer Schweißprobe vom Rücken zeigte einen erniedrigten Citrullinspiegel.

Die Verteilung der Plasmaproteine in Fall D und seiner Mutter in Abhängigkeit von verschiedener Nahrung zeigt deutlich, daß Ammoniak vermehrt über Glutamin abgebaut wird. Dabei ist interessant, daß die Mutter von Fall D ein außergewöhnlich gutes Einbauvermögen von Ammoniak in Glutamin hat, da ihr Glutaminwert bereits bei Niedrigproteindiät so hoch ist wie in Fall D bei normaler Proteindiät. Vielleicht erklärt dies ihre Fähigkeit, den Ammoniakwert bei einer Proteindiät von 0,5 g/kg/die auf 116 µg% NH_3-N zu halten. Bei Fall D lag der Glutammoniakspiegel bei normaler Proteinaufnahme bei 365 µg% NH_3-N und bei 435 µg% NH_3-N im Liquor. Drei Stunden nach Gabe von 5 g Protein oral stieg er auf 240 µg% NH_3-N im Plasma. Interessant ist, daß durch Zugabe von Zitronensäure die Ammoniaksteigerung verhindert werden konnte. Bei Gabe von 2,5 g Protein oral und 1 g Zitronensäure oral kam es sogar zu einer Senkung des Glutammoniakspiegels. Die Erklärung dürfte darin zu suchen

sein, daß der entstehende Ammoniak verstärkt in Glutaminsäure eingebaut und damit zunächst in einer für den Körper unschädlichen Form deponiert werden kann. Durch die Ammoniakvergiftung kommt es zu einer Hemmung der ATP-Gewinnung im Zitronensäurezyklus (69). Die Zugabe von Zitronennsäure ermöglicht also offensichtlich bei oraler Gabe die Entstehung der alpha-keto-Glutarsäure, die aus der Isozitronensäure über die Oxal-Bernsteinsäure entsteht. Coferment sind Di- und vor allem Triphosphopyridonukleotide. Dies erklärt wohl auch die Abnahme der reduzierten Pyridonukleotide in der Leber bei metabolischer Ammoniakintoxikation (12). Obwohl bei Gabe von 6 g Zitronensäure täglich der Ammoniakspiegel bei einer Proteindiät von 6 g Protein/die auf einem zufriedenstellend niedrigem Niveau knapp oberhalb der Normalwertsgrenze in Fall D gehalten werden konnte, so war natürlich eine klinische Verbesserung bei der bereits stattgefunden ausgeprägten Hirndegeneration nicht mehr möglich. Der Fall zeigt aber doch eindringlich, daß diese Patienten bei rechtzeitig gestellter Diagnose gesund bleiben könnten. Die Hemmung des Zitronensäurezyklus durch den Ammoniak (69) führt auch über die sich anreichernde Brenztraubensäure sive Pyruvat, wohl durch Reaktion mit der Glutaminsäure im Muskel, zur Bildung von Alanin, das bei den Patienten A, B, C und D erhöht war.

Bei dem soeben besprochenen Ornithintranscarbamylasedefekt scheint die genetische Veranlagung ausschließlich gynäkotrop zu sein. Die Enzymbestimmungen der Väter der Patienten A, B, C und D ergaben normale Werte. Daß beim Vater von Fall E ebenfalls eine normale Ornithintranscarbamylasefunktion bestand, darf daraus geschlossen werden, daß er niemals Krankheitsperioden und insbesondere kein Erbrechen hatte.

Es ist aber auch ein Junge mit Ornithintranscarbamylasedefekt (64) beschrieben worden. Beim ihm scheinen die genetischen Verhältnisse anders als in den bisher besprochenen Fällen zu liegen. Die Mutter dieses Jungen zeigte

normale Plasmaammoniak-, Glutamin- und Glutaminsäurewerte sowohl in nüchternem Zustand als auch nach Proteiningestion. Der Vater wurde zwar nicht untersucht, aber es kann angenommen werden, daß er gesund war, da kein anamnestischer Hinweis auf Proteinintoleranz vorlag. Der klinische Verlauf bei dem Jungen war etwas milder als in den beschriebenen weiblichen Fällen. Episoden von Brechattakken als Zeichen der Ammoniakvergiftung traten erst mit etwa 6 Monaten nach dem Abstillen auf. Im Koma mit 9 Monaten war das EEG sehr stark abnorm. Nachdem man durch Ammoniakmessungen und eine Leberbiopsie mit Enzymbestimmung die Diagnose gestellt hatte und dem Patienten Niedrigproteindiät gab, verbesserte sich sein EEG-Status sehr schnell innerhalb weniger Tage zum Normalen hin. Der Junge hatte also offensichtlich keine im EEG nachweisbaren organischen Schädigungen von seiner chronischen Ammoniakintoxikation davongetragen. Bei einer Niedrigproteindiät von 2 bis 1,5 g Protein/kg Körpergewicht pro Tag erreichte er mit zwei Jahren auch das adäquate Knochenalter, das im Alter von 12 Monaten um 6 Monate retardiert war. Die Ausscheidung der Aminosäuren im Urin war nur leicht erhöht. Die Papierchromatographie zeigte ein prominentes Glutaminband. Die quantitative Analyse bestätigte eine vermehrte Glutaminausscheidung. Mit 21 Monaten war der Junge so gesund, daß er gehen, rennen und kurze Sätze sprechen konnte. Seine Gewichts- und Größenzunahme waren zufriedenstellend.

Die bei dem Jungen durchgeführten Untersuchungen zeigten die außerordentlich geringe Toleranz des Patienten für Proteinstickstoff. Bei Proteinaufnahme von 1,8 g /kg stieg der Plasmaammoniakspiegel nach 9 Stunden bereits auf 178 µg% NH_3-N, was einem Wert im schweren hepatischen Präkoma entspricht. Bei Belastungsversuchen mit 0,6 g/kg l-Alanin ohne und mit o,125 g/kg Arginin hätten noch mehr Messungen zur Ermöglichung genauerer Interpretation gemacht werden müssen. Bei Argininzugabe

stieg zwar der Blutharnstoffspiegel stark an, jedoch ließ sich bei dieser zugeführten Menge eine ebenso starke Plasmaammoniakspiegelerhöhung wie bei Alaningabe allein nicht verhindern. Interessant sind die Plasmaaminosäuremessungen nüchtern und nach oraler Proteingabe. Die Nüchternwerte von Glutamin und Glutaminsäure sind gegenüber dem Normalfall bereits verdoppelt als Zeichen eines verstärkten Ammoniakeinbaus in Glutamin. Der Ornithinspiegel ist mäßig erniedrigt, was in Übereinstimmung mit der mäßigen klinischen Symptomatik zu stehen scheint, die ein völlig gesundes Leben bei Niedrigproteindiät ermöglicht.

Wichtig sind die Konsequenzen, die für die Schutzfunktion des Arginins auch bei oraler Gabe zu ziehen sind. Die Argininspiegel waren nach oraler Gabe erhöht. Durch die Argininingabe steigt der Glutaminsäurespiegel stark an. Trotz eines sehr hohen Plasmaammoniakspiegels von 241 µg% NH_3-N war der Glutaminspiegel nur relativ gering mit 22,1 mg%. Dies deutet darauf hin, daß der Ammoniak, der im Glutamin fixiert wird, schnell zu Harnstoff umbebaut werden kann, wobei also wieder Glutaminsäure frei wird und auch der Harnstoffspiegel ansteigt, wie es im vorher besprochenen Versuch bereits gemessen wurde. Der Meßwert von 15,3 mg% Glutamin bei einem Plasmaammoniakwert knapp oberhalb des normalen Grenzbereichs besagt im Vergleich mit dem Normalwert von 10,8 mg% von Glutamin, daß die Ammoniakentgiftungskapazität durch Einbau in Glutamin nicht so weitgehend erschöpft ist wie bei einem Glutaminspiegel von 20 mg%, wo der Ammoniakspiegel dreimal so hoch war.

Im Liquor cerebrospinalis zeigt das starke Ansteigen der Glutaminsäure die Bedeutung des Gehirns für die Ammoniakentgiftung. Dies wird auch dadurch bewiesen, daß Glutamin als Ablagerungsmetabolit des vorläufig entgifteten Ammoniaks nur relativ geringfügig erhöht ist. Interessant ist auch eine ziemlich starke Erniedri-

gung des Argininspiegels im Liquor.

Die Aminosäurespiegel im Urin zeigen eine starke Erhöhung des Glutamingehalts. Die Frage bleibt offen, ob dies vorzugsweise auf Grund einer Filtration durch den hohen Plasmaglutaminspiegel oder durch aktive Produktion in den Nierentubuli geschieht. Im Fall der außerordentlich starken Erhöhung der Glycinwerte scheint es sicher zu sein, daß diese Glycinbildung bei Ammoniakentgiftung mit Hilfe der Glyoxylase in den Nierentubuli erfolgt. Der konstant erhöhte Histidinspiegel zeigt an, daß auch Ammoniak in Histidin eingebaut wird. Da sämtliche Aminosäurewerte, darunter auch das Lysin, im Urin erhöht sind, so darf angenommen werden, daß die Niere den Plasmaammoniak in einen sehr lebhaften Stoffwechsel mit einbezieht,als deren Folge die verschiedenen Aminosäuren mehr oder weniger stark produziert werden.

Die ph-Empfindlichkeit der Ornithintranscarbamylase des Jungen ist extrem viel stärker als die bei der Mutter von Fall D. Während die Aktivität bei einem ph von 8,0 noch oberhalb des unteren Normalwertsbereiches liegt, so fällt sie bei ph 7,0 auf nur ein drittel der normalen unteren Aktivitätsgrenze oder 25 % der normalen mittleren Aktivität. Die Untersuchung der Aktivität der Ornithintranscarbamylase und ihrer zwei Substrate Ornithin und Carbamylphosphat ergab eine außerordentlich geringe Affinität für Carbamylphosphat.

Auch bei Niedrigproteindiät fand man bei dem Jungen 18 mg Orotsäure und 18 mg Uracil täglich im Urin. Die Zukunft wird zeigen, ob sich die im Hintergrund befindliche metabolische Störung auch in organischen Defektsyndromen bemerkbar machen wird.

Eine wiederum von den vorhergehenden Fällen verschiedene genetische Störung scheint bei einem Mädchen (17) vorzuliegen. Die Aktivität ihrer Carbamylphosphat-Synthetase beträgt nur 50% des niedrigsten Kontrollwertes. Bei der Ornithintranscarbamylase wurde eine Aktivität von 35 % des

niedrigsten Kontrollwertes gemessen. Die Mutter des Mädchens und zwei andere Geschwister der Mutter sind normal und haben einen normalen Blutammoniakspiegel. Auch der Vater hatte normale Blutammoniakwerte. Die völlige Abwesenheit von genetischen Defektsyndromen sowohl bei den Eltern als auch Verwandten des Mädchens lassen eine andere ätiologische Genetik als in den vorhergehenden Fällen vermuten. Bereits mit 14 Tagen erbrach das Mädchen, zeigte im EEG ein diffusse, langsames Wellenmuster und eine Zunahme der Urinaminosäuren in der Papierchromatographie. Die typische Symptomatik wurde jedoch nicht vor dem Alter von 18 Monaten durch Bestimmung der Ammoniakspiegel diagnostiziert. Das Mädchen befand sich zu diesem Zeitpunkt in einem nur relativ zu sehendem besseren Zustand als die anderen Fälle mit Ornithintranscarbamylasedefekt. Es bestand eine milde, nicht näher beschriebene mentale Retardiertheit, ein guter Ernährungszustand und eine leichte Mikroenzephalie. Das Knochenalter war normal. GOT 172 Einheiten, GPT 131 Einheiten. Im Koma waren die Werte 176 respektive 200 Einheiten.

Interessant ist das Chromatogramm wichtiger Plasmaaminosäuren. Es zeigte, daß fast kein Arginin gebildet wurde. Zitrullin war vermindert und Ornithin vermehrt. Serin, Leucin, Isoleucin, Valin, Phenylalanin, Tyrosin und Threonin waren vermindert. Glutaminsäure war stark erhöht, Lysin, Ornithin und Äthanolamin waren nur leicht erhöht. Glycin und Asparaginsäure befanden sich innerhalb der Normalwertsgrenzen. Im Urin des Patienten wurden sehr viel geringere Mengen von Arginin und Ornithin als im Normalfall ausgeschieden. Die eben geschilderten Werte wurden bei normaler Proteindiät gewonnen, die zum Koma geführt hatte. Fünf Tage später zeigen Aminosäureanalysen im Liquor eine starke Vermehrung von Glutamin und Glutaminsäure sowie eine leichte Vermehrung von Histidin und Methionin. Arginin war erniedrigt und Alanin befand sich an der oberen Grenze

des Normalbereichs. Interessanterweise war das Äthanolamin etwas unter der unteren Grenze des Normalbereichs. Das erste, hier besprochene Plasmaaminosäuregramm wurde im Koma gemacht. Darauf setzte man eine Niedrigproteindiät von 0,5 g/kg/die ein. Bereits nach 10 Tagen dieser Diät war das Aminosäurechromatogramm im Plasma ganz verändert. Die Glutaminsäure war im Normalbereich, Glutamin lag in der oberen Grenze des Normalbereichs. Interessant ist auch die starke Erhöhung von Alanin. Serin und Prolin befanden sich im oberen Normalbereich, Valin, Taurin und Leucin waren leicht erniedrigt. Die übrigen Aminosäuren befanden sich im unteren Normalbereich. Histidin und Methionin, die 5 Tage nach dem Koma im Liquor sehr stark erhöht waren, hatten wieder den Normalwert im Plasma erreicht.

Bei dem Mädchen wurden auch eine Reihe von Tests durchgeführt. Es ist jedoch fraglich, ob Ammoniakbelastungsproben, die zu sehr hohen Ammoniakblutspiegeln und der damit im Koma üblichen neuronalen Schädigung führen müssen, vertreten werden können. Hier sollte man Vorsicht walten lassen, was auch ratsam ist, weil eine große Diskrepanz zwischen der Gefährlichkeit der Ammoniakbelastung und dem wissenschaftlichen Wert der damit erreichten Meßergebnisse vorhanden ist. Interessant sind die Meßergebnisse nach intravenöser Infusion von l-Lysin in einer Menge von 100 mg/kg über 30 Minuten. Dabei kam es zu einer relativ geringfügigen Verminderung des Blutammoniakspiegels und gleichzeitig zu einer relativ starken Verminderung des Blutharnstoffspiegels. Lysin scheint demnach die Ammoniakentgiftung zu fördern, wie es sich aus der Erniedrigung des Ammoniakspiegels ergibt. Die Erniedrigung des Harnstoffspiegels geschieht wohl durch Exkretion in der Niere und mangelnde metabolische Nachlieferung. Dies bedeutet also, daß l-Lysin die Ammoniakbindung unter Umgehung des Harnstoffzyklus fördert. Nach oraler Gabe von Ornithin erhöhten sich die Spiegel

von Glutaminsäure und Glutamin. Es kam allerdings auch zu einer Erhöhung des Blutammoniakspiegels. Bei Niedrigproteindiät wurden im Urin 6-15 mg Orotsäure/die, im Koma nach hoher Proteindiät 190 mg/die ausgeschieden.

Die Argininsuccinaturie ist eine weitere Störung der Harnstoffsynthese mit einem Argininsuccinasedefekt, die mit metabolischer Ammoniakintoxikation einhergeht. Die Anamnese eines 16 Jahre alten Jungen (76), der mental retardiert und teilweise taub war und seit dem Alter von 4 Jahren Anfälle von Müdigkeit und Ataxie sowie Konvulsionen hatte, ist typisch für die chronische metabolische Ammoniakintoxikation mit unterschiedlicher Schwere der Durchgangssyndrome abhängig vom Ammoniakspiegel und den chronischen organischen neurologischen Degenerationserscheinungen. Der Junge kam im schweren Präkoma ins Krankenhaus. Da lag sein Blutharnstoff bei 25 mg%. Vier Tage später starb der Junge im tiefen Koma mit einem Blutharnstoffwert von 53 mg%. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die bei diesem Patienten post mortem konstatiert Argininsuccinaseaktivität nur 3% des Normalen erreichte, so läßt sich aus der unter diesem Aspekt als außerordentlich zu bezeichnenden Steigerung des Blutharnstoffspiegels trotz des stark verminderten Harnstoffzyklus auf eine ungewöhnlich hohe Blutammoniakkonzentration in der Größenordnung 1000 µg% NH_3-N schließen. Dieser Analogieschluß ist gerechtfertigt unter Berücksichtigung der Verhältnisse von Harnstoffwert und Ammoniakwert bei anderen Harnstoffzyklusenzymstörungen. Das EEG war sehr stark abnorm, die Leberenzymwerte erhöht. Es lag eine sehr starke Erhöhung von Argininsuccinat sowohl im Urin als auch im Plasma vor. Die tägliche Argininsuccinaturie lag bei 20 g.

Durch die Untersuchung der Argininsuccinaseaktivität in Blutzellen von 3 Patienten mit Argininsuccinaturie, wobei in zweien dieser Fälle, die Geschwister waren, eine Familienstudie durchgeführt wurde, und durch Messung bei 54 normalen Personen konnten die genetischen Zusammen-

hänge bei Argininsuccinasedefekt sehr weitgehend geklärt werden (122). Über die interessante Art der Messungen wurde im Text näheres berichtet. Die Argininsuccinase-Aktivität wurde sowohl durch qualitativen Vergleich elektrophoretisch als auch durch quantitative Messung bestimmt. Hierbei wurde auch festgestellt, daß bei der Argininsuccinaturiefamilie kein Arginasedefekt vorliegt. Es konnte bei dieser sehr wichtigen Untersuchung festgestellt werden, daß der Argininsuccinasedefekt rezessiv nicht geschlechtsgebunden vererbt wird. Die beiden Patienten der Familie, ein Junge von 13 Jahren und ein Mädchen von 10 Jahren, waren homozygot. Da die methodische Fehlergrenze bei 6 % lag, so konnte in ihren Blutzellen keine Argininsuccinaseaktivität nachgewiesen werden. Auf Grund der Messungen des vorher beschriebenen Falles darf jedoch eine Argininsuccinaseaktivität bei etwa 3 % des Normalen angenommen werden. Beide Eltern waren heterozygot, ebenso wie ein Junge von 12 Jahren und ein Mädchen von 16 Jahren. Bei diesen vier Personen, die alle klinisch, phänotypisch gesund waren, lag ein stark erniedrigter Argininsuccciaseaktivitätsspiegel vor, der im untersten Grenzbereich der bei normalen Personen gefundenen Werte liegt. Ein Junge der Familie starb mit 4 Monaten und ist deshalb nicht untersucht. Ein weiteres Kind, ein Mädchen mit 3 Jahren,hatte eine völlig normale Argininsuccinaseaktivität und war deshalb auch genetisch völlig gesund. Hier wird also die Wichtigkeit erbbiologischer Untersuchungen deutlich. Die beiden homozygoten Argininsuccinaturiepatienten waren mit 10 und 13 Jahren schwer mental retardiert, hatten Ataxie, wahrscheinlich auch einen Ventrikelseptumdefekt am Herzen, sowie bröckeliges Haar. Beide schieden bis zu 3 g Argininsuccinat täglich im Urin aus. Auch im Liquor fand sich Argininsuccinat. Wichtig ist, daß seine Konzentration sogar höher als im Plasma war. Die Bedeutung diese Fundes muß noch genauer untersucht werden. Wenn man jedoch die klinisch schweren Ausfallssymptome der Patienten mit Ornithintranscarbamylase-

defekt mit der Symptomatik von homozygoten Argininsuccinasedefektpatienten vergleicht, so fällt eine relativ bessere Stickstofftoleranz auf. Jedenfalls kommt es nicht bereits in frühester Kindheit zu Perioden von Erbrechen, Stupor und Koma. Dennoch führen natürlich die chronische permanante Ammoniakvergiftung zu irreversiblen mentalen Retardierung durch neuronale Degeneration. Die Erklärung dürfte darin liegen, daß das Argininsuccinat die Rolle des Harnstoffs zum Teil übernimmt und so der verlustreichen Ausscheidung von entgiftetem Ammoniak dient.

In dieser Arbeit wurde auch ein unklarer Fall angeborener Ammoniakintoxikation besprochen (13). Es handelt sich um ein Mädchen, das bereits in den ersten Wochen dauernd erbrach. Bei Umstellung von der Brustmilchernährung auf die Kuhmilch, was wohl einer erhöhten Proteinbelastung gleichkommt, kam es zu einer Verschlechterung. Mit 2 1/2 Monaten kam des Kind ins Koma. Man maß Ammoniakwerte von 270-370 µg% NH_3-N. Bei der Messung der Harnstoffzyklusenzymaktivität aus Leberbiopsiematerial wurde leider die Argininsuccinat-Synthetase nicht bestimmt. Die Aktivität der übrigen Harnstoffzyklusenzyme wurde als normal bezeichnet. Werte waren nicht angegeben. Bei Niedrig-Protein-Diät fanden sich im Plasma normale Aminosäurekonzentrationen; bei normaler oder hoher Proteinaufnahme veränderte sich das Muster der Aminosäuren. Die Arginin- und Lysinkonzentrationen nahmen zu. Plasmalysin nahm auf das 2-5-fache und Arginin auf das 2-7-fache zu. Ornithin blieb unverändert. Leider wurden auch keine Angaben über Citrullin gemacht. Die starke Citrullinämie- und- urie ist bei Argininsuccinat-Synthetase-Defekt symptomatisch. Der im Titel der Arbeit (13) benutzte Ausdruck Lysinintoleranz scheint nicht gerechtfertigt. Lysin ist ganz geringfügig giftiger als Arginin nach intraperitonealer Gabe (45). Da bei letaler Dosis von Lysin nach intraperitonealer Gabe der Tod bei relativ niedrigen Ammoniakwerten ein-

tritt (135), so läßt sich unter Berücksichtigung der hohen Blutammoniakwerte dieses Falles sagen, daß dem Lysin bei der Ätiologie deses Falles keine Bedeutung zukommt.

Die letzte hier besprochene Störung des Harnstoffzyklus ist die Citrullinämie bei Argininsuccinat-Synthetase-Defekt. Dieser Defekt scheint außerordentlich selten zu sein. Ein fünfjähriger weißer Junge wurde bei der üblichen Chromatographie des Urins unter 2000 mental retardierten Kindern entdeckt, da man eine stark abnorme Aminosäureausscheidung feststellte (82). Vater und Mutter waren Cousins ersten Grades und ebenso wie eine Halbschwester der Mutter anamnestisch normal. Die Krankengeschichte des Jungen ist typisch für metabolische Ammoniakvergiftung mit Erbrechen, präkomatösen Zuständen, generalisierten Konvulsionen, verzögerter Entwicklung, abnormen EEGs und mentaler Retardiertheit. Mit vier Monaten kam er das erst Mal ins Krankenhaus, mit 20 Monaten konnte er noch nicht einmal sitzen und war stupid. Wie außerordentlich heilsam eine Niedrigproteindiät sein kann zeigte sich auch in diesem Fall, wo nach Gabe von 1 g Protein/kg/die weder Erbrechen noch Konvulsionen auftraten. Die klinische Symptomatik der organischen Defektsyndrome konnte natürlich nicht verbessert werden.

Die Citrullinkonzentration im Blut und Liquor waren bis auf das 10-100-fache des Normalen erhöht. Im Urin schied er bis zu 2,5 g Citrullin/die aus.

Beim Vergleich der Aminosäurewerte in Plasma und Urin ist die starke Erhöhung des Citrullinspiegels auffällig. Es kommt auch zu einer stark vermehrten Ausscheidung von Alanin, Aspartat, Glycin und Glutaminsäure im Urin. Auf die Werte von Histidin, Lysin, Citrullin, Arginin und Methionin wird noch eingegangen.

Die Leberbiopsie und anschließende Bestimmung der Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme ergab eine Erniedrigung

der Argininsuccinat-Synthetaseaktivität auf 4-8 % des Normalen. Die Arginaseaktivität war auf das dreifache erhöht. Die übrigen Harnstoffzyklusenzyme waren normal. Während die Blutplasmawerte von Citrullin von normal 0,3-0,5 mg% auf 25,0 - 35,6 mg% erhöht waren, so war das Plasma-Arginin von normal 0,41 mg% auf 0,2 - 0,58 mg% wohl etwas erniedrigt. Die anfänglich normalen Blutharnstoffwerten zwischen 18 und 32 mg% sind in Relation zu sehen zu den außerordentlich stark erhöhten Blutammoniakwerten und sind deshalb ein Zeichen einer stark eingeschränkten Harnstoffbildungsfähigkeit zur Ammoniakentgiftung. Die Nüchternblutammoniakwerte lagen bei 120 - 350 und postprandial bei 560 - 1020 µg% NH_3-N. Diese Werte gelten für proteinreiche Diät. Die hohen Blutammoniakwerte entsprechen denen im hepatischen Präkoma und Koma und führen bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation zu irreversibler organischer Neuronendegeneration. Durch Niedrigproteindiät wurde der Blutammoniakspiegel normalisiert. Bei dieser Niedrig-Protein-Diät sind die Ammoniakspiegel normal und dabei der Harnstoffwert sehr erniedrigt. Ein "normaler Harnstoffwert" bei Harnstoffzyklusenzymstörung ist also Ausdruck einer sehr starken Ammoniakintoxikation. Die Citrullinausscheidung ist abhängig von der Proteinzufuhr und der daraus resultierenden Ammoniakintoxikation. Die Schwankungen des Plasmazitrullins sind geringer, da der durch die niedrige Argininsuccinat-Synthetase-Aktivität bedingte Block in jedem Fall zu einem starken Anstau mit Erhöhung der Plasmazitrullinwerte führt. Durch die biochemischen Gleichgewichtsreaktionen kann er sich jedoch nur bis zu einer gewissen Höhe anreichern, was also schon bereits weitgehend bei Niedrigproteindiät geschieht. Durch Gabe von isotopmarkiertem Citrullin, wo das C^{14}-Atom in der Ureido-Gruppe des Citrullins eingebaut war, konnte gezeigt werden, daß Citrullin sehr wohl zur Harnstoffbildung bei den Patienten verwendet werden kann. Es

kommt sogar zu einem relativ lebhaften Stoffwechsel, wie die Anreicherung von isotopmarkiertem C^{14} im Harnstoff zeigt.

Bei der Untersuchung des Metabolismus von Fibroplasten aus einer Hautbiopsie eines Kindes mit Citrullinämie (121) wurde nachgewiesen, daß diese Zellen Citrullin nur sehr schwer verwenden können und im Wachstum stagnieren. Bei Gabe von C^{14}-markiertem Citrullin zeigte sich in den Citrullinämie-Zellen nur eine außergewöhnlich geringe Radioaktivität. Die Citrullinämie-Zellen hatten keine Argininsuccinat-Synthetaseaktivität bei Citrullinkonzentrationen in der Größenordnung der Michaeliskonstante der Kontrollzellen. Der Wert der eben erwähnten Michaeliskonstanten war bei den Citrullinämiezellen mindestens 25-mal größer als bei den normalen Zellen. Dies beruht auf der außerordentlich geringen maximalen Reaktionsgeschwindigkeit bedingt durch den Enzymmangel. Ihre Michaeliskonstante wurde im Text näher erläutert.

Die Untersuchungsresultate der Citrullinämiefälle decken sich. In beiden Fällen kann Citrullin weiter verbraucht werden, wenn auch nur in geringem Umfang.

Die Erhöhung des Plasmalysinspiegels (82) auf 2,8 mg% gegenüber dem normalen Vergleichswert von 1,3 mg% bei dem Jungen mit Argininsuccinat-Synthetase-Defekt beruht möglicherweise auf einer Verschiebung des chemischen Gleichgewichts mit Blockierung des Abbaus und Anreicherung der Glutarsäure. Der chemische Weg geht vom Lysin über die alpha-Amino-Adipinsäure und weiter über die alpha-Keto-Adipinsäure zur Glutarsäure. Die Anreicherung des Lysins beruht wohl auch darauf, daß dieses eine stabile Stellung im intermediären Stoffwechsel einnimmt (62). Der typischen Giftwirkung des Ammoniaks mit Behinderung des Trikarbonsäurezyklus und damit der ATP-Gewinnung (69) ist wohl auch die auffällige Erhöhung des Methioninspiegels im Plasma auf 0,4 mg% zuzuschreiben. Da bei

der metabolischen Ammoniakintoxikation ein Mangel an Phosphokreatinin und ATP nachgewiesen ist (107), so ergibt sich die Erhöhung des Methionspiegels aus einer Behinderung seiner Methylüberträgerfunktion zur Bildung des Kreatinins. Methionin und Guanidinoessigsäure bilden Kreatinin. Methionin muß allerdings erst durch ATP in "aktiviertes" Methionin, das S-Adenosyl-Methionin, überführt werden. Eine starke Behinderung der ATP-Produktion behindert also diese Reaktion und führt zu einer Anreicherung von Methionin.

Gleichfalls ist wohl auch die Erhöhung des Histidins im Plasma auf 1,2 mg% im Vergleich zum Kontrollwert von 0,8 mg% auf die besondere Stoffwechselsituation der metabolischen Ammoniakintoxikation zurückzuführen. Die Erklärung dafür steht aus. Jedoch scheint wiederum die Annahme einer Hemmung des biochemischen Gleichgewichts des Abbaus des Histidin bei Anreicherung von Glutaminsäure denkbar. L-Histidin wird über Urocaninsäure und Formamidinglutarsäure zur Glutaminsäure abgebaut (62).

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit umfaßt die Ergebnisse der neueren wissenschaftlichen Literatur zum Thema Ammoniak bei Kinderkrankheiten. Die wichtigen Beobachtungen und Funde wurden ausführlich besprochen. Große Sorgfalt wurde auf die Darstellung der Harnstoffzyklusenzym-Defekte verwendet.

Die grundlegende pathophysiologische Giftwirkung des Ammoniums beruht auf seiner Behinderung des Trikarbonsäurezyklus und damit der ATP-Gewinnung. Ihm kommt eine blutdruckserhöhende und Katecholamin freisetzende Wirkung zu, die wohl entscheidende Mitursache des Lungenödems ist. Bei akuter metabolischer Ammoniakintoxikation kommt es zu Durchgangssyndromen verschiedenen Schweregrades bis zum schwersten, dem hepatischen Koma. Bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation kommt es zu Neuronendegeneration mit einer entsprechend bizarren neurologischen und psychischen Ausfallssymptomatik sowie einer Häufung und Transformation der Astrozyten in die Alzheimer Typ II Glia. Es handelt sich hier um eine spezifische organische Giftwirkung des Ammoniaks, die gleichermaßen bei Eckscher Fistel, metabolischer Ammoniakintoxikation im Experiment und bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation durch Harnstoffzyklusenzymdefekte auftritt. Bei Ammoniakwerten wie im hepatischen Präkoma liegt eine ausgeprägte Muskelhypotonie vor, bei Werten wie im hepatischen Koma kommt es zu Hypertonie und Konvulsionen.

Bei experimentell gesetzter NH_3-Vergiftung kommt es zu einer schnellen Einlagerung des NH_3 in die Gewebedepots, vor allem ins Gehirn und die Muskulatur, danach zu einer schnell einsetzenden Entgiftung durch Einbau ins Glutamin und erst danach zu der über Stunden dauernden dritten Phase der Ammoniakentgiftung durch Harnstoffbildung. Bei cardiopulmonalen und hepatischen Erkrankungen sind wohl die ersten beiden Phasen im allgemeinen erschöpft, was sich in einer geringen arteriovenösen Differenz bei hohen Blutammoniak-

spiegeln äußert.

Zur metabolischen Bekämpfung der Ammoniakintoxikation dienen Redoxstabilisatoren wie Vitamin C und Glutathion, Metaboliten des Harnstoffzyklus sowie insbesondere bei chronischen Fällen eine strikte Niedrig-Protein-Diät. Für kürzere Zeit wirkt eine orale Neomycin-Gabe gut durch Behinderung der Bakterienflora. Akut kann auch die sauere Dialyse im Darm angewandt werden.

Wegen der großen methodischen Fehler der Meßwertsbestimmung des Ammoniaks ist der Normalwertsbereich von Laboratorium zu Laboratorium neu zu bestimmen. Den Verlaufsmessungen, Ammoniakbelastungen und arteriovenösen Messungen kommt größte Bedeutung zu. Die Werte sind bei Erwachsenen und Kindern gleich. Ammoniakwerte über 100 µg% NH_3-N im venösen Blut sind im allgemeinen mit Sicherheit pathologisch. Der Normalwert liegt bei den älteren Methoden bei etwa 80 µg% NH_3-N, bei den Ionenaustausch- und Enzymverfahren erheblich niedriger zwischen 15 und 50 µg% NH_3-N.

Leberkrankheiten mit und ohne portale Hypertension führen bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen zu einer starken Erhöhung der Ammoniakwerte im Blut als Zeichen der Ammoniakintoxikation durch Behinderung der Harnstoffbildung in der Leber. In seltenen Fällen kommt es zum Koma hepaticum. Subakute, anikterische Hepatitis mit mäßigem Ornithin-Transcarbamylase-Defekt führt zu mentaler Retardierung. Die chirurgische Behandlung von Kindern mit portaler Hypertension scheint in den besprochenen Fällen wenig erfolgversprechend, da es nicht gelang, die Ammoniakspiegel zu senken.

Wichtig sind die Ergebnisse über die teilweise außerordentlich starke Ammoniakerhöhung auf Werte wie im hepatischen Präkoma und Koma bei pulmonalen Krankheiten, wie insbesondere Bronchopneumonie, akute Bronchitis, Pseudokrupp und Bronchialasthma. Bei akuter Bronchitis besteht eine Korrelation zum Husten als Zeichen der Atemobstruktion.

Beim Bronchialasthma ist der Ammoniakwert ein objektiver Gradmesser der Schwere des Anfalls, der in den meisten Fällen eine metabolische Intensivpflege angezeigt erscheinen läßt.

Die chronische metabolische Ammoniakintoxikation bei Herzkrankheiten ist abhängig vom zugrunde liegenden Herzfehler. Die mentale Retardiertheit dieser Patienten ist wohl in vielen Fällen nichts anderes als ein organisches Defektsyndrom nach chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation. Deshalb ist eine frühzeitige Diagnose und eine konsequente metabolische Behandlung der chronischen Ammoniakintoxikation vor allen Dingen mit Proteinrestriktion angezeigt.

Nach ihrer pathogenetischen Bedeutung für die Entstehung der Ammoniakintoxikation lassen sich drei Gruppen von Krankheiten unterscheiden. Bei Infektionskrankheiten, allergischen Krankheiten und akuter Leukämie liegt eine metabolische Hemmung der Ammoniakentgiftung vor. Zu vermehrter Autointoxikation im Darm kommt es bei der zweiten Gruppe und zu verminderter Ausscheidung von Harnstoff durch die Nieren bei Nierenerkrankungen in der dritten Gruppe. Das Erbrechen bei Tonsillitis und akuter Enteritis ist eindeutig ein Symptom der meßbaren Ammoniakintoxikation. Die Ammoniakintoxikation ist bei Tonsillitis, Urticaria, Strophulus, allergischer Purpura, akuter Enteritis und bakterieller Dysenterie besonders hoch. Eine metabolische Bekämpfung ist angezeigt. Die hohen Ammoniakwerte lassen erkennen, daß sich die Kranken im leichten bis mittelschweren Durchgangssyndrom befinden, was dem hepatischen Präkoma entspricht. Bei Urticaria besteht also sehr leicht ein psychisches Durchgangssyndrom. Die chronische Ammoniakvergiftung beim rheumatichen Fieber oder noch stärker bei Urämie führt zu organischer Hirndestruktion. Auch in der Rekonvaleszenz bestehen erhöhte Werte, sodaß die Notwendigkeit metabolischer Behandlung angezeigt ist.

Das Reye-Syndrom tritt vorzugsweise in der kalten Jahreszeit auf. Die Symptomatik gleicht der des hepatischen

Koma, was durch Ammoniakmessungen bestätigt wird. Es handelt sich um eine foudroyant verlaufende metabolische Ammoniakintoxikation durch akute gelbe Leberatrophie aus unbekannter Ursache. Wenn es nicht zum Tod in der akuten Phase innerhalb weniger Tage kommt, so geht der Ammoniakspiegel sehr schnell zurück. Das Durchgangssyndrom kann etwas länger anhalten, bedingt durch ein Hirnödem. 1-4 Monate nach Beginn der Erkrankung ist die Leber wieder völlig normal. Bei einem akut verstorbenen Fall zeigt sie Leberzelldegeneration. Viren oder Bakterien lassen sich nicht in Blut oder Liquor nachweisen.

Die genetischen Störungen des Harnstoffzyklus sind ausführlich behandelt worden. Die große Bedeutung dieser genetischen Störung erhellt sich aus der Tatsache, daß in einem Krankengut von 6000 Kindern mit Hirnschädigung 22 Mädchen mit chronischer Ammoniakintoxikation und nur 8 Phenylketonuriefälle waren. Die häufigste genetische Störung scheint der Ornithin-Transcarbamylase-Defekt zu sein. Hierbei tritt eine ausgesprochen gynäkotrop geschlechtsgebundene Beziehung zu Tage.

Die Tragik der beschriebenen Fälle mit Harnstoffzyklusenzymdefekt besteht darin, daß die Ammoniakbestimmung so selten durchgeführt wird. So wird das frühzeitig einsetzende Erbrechen in den ersten Lebenswochen oder spätestens nach dem Abstillen durch die vermehrte Proteinbelastung mit der Kuhmilch oft erst nach langer klinischer Odyssee entdeckt, die in einem Fall auch zu Operation mit Gastroenterostomie führte. Die chronische metabolische Ammoniakvergiftung führt aber außerordentlich schnell innerhalb weniger Monate zu irreversiblen organischen Hirndestruktionen mit Neuronendegeneration insbesondere des Neocortex und Astrozytenumwandlung in den Typ II der Alzheimer Glia. Die Blutammoniakwerte dieser Patienten liegen permanent so hoch wie im hepatischen Präkoma und Koma.

Durch Niedrig-Protein-Diät von 0,5-1 g/kg Körpergewicht/die

sowie durch orale Gabe von etwa 0,5 g Citronensäure/g Protein lassen sich die Ammoniakwerte jedoch im oberen Normalbereich halten. Die klinische Symptomatik des Erbrechens und der Konvulsionen verschwindet, das Fortschreiten der organischen Schädigung bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation ist gestoppt, jedoch lassen sich die irreversiblen Schäden nicht mehr beheben, die bis zum Zeitpunkt der Stellung der Diagnose eingetreten sind.

Es scheint außer Zweifel zu stehen, daß die Kinder mit Harnstoffzyklusenzymdefekten bei frühzeitiger Erkennung durch Ammoniakmessung und konsequenter Behandlung mit Niedrig-Protein-Diät ein völlig gesundes Leben in geistiger Frische zu führen vermöchten. Wie außerordentlich wichtig die Protein-Restriktion ist, zeigt sich in drei miteinander verwandten Fällen mit Ornithin-Transcarbamylase-Defekt. Bei gleicher Enzymaktivitätserniedrigung kam es in einem Fall zu einer außerordentlich starken, makroskopisch auffälligen Hirndegeneration, in einem anderen Fall zu einer nur klinisch und histologisch deutlichen Hirndegeneration und im dritten Fall zu einem normalen Phänotypus. Eine Mutter mit Ornithintranscarbamylasedefekt, die wegen Abneigung gegen proteinhaltige Nahrung bis zu 10 Monaten gestillt und erst mit fast 3 Jahren völlig abgestillt wurde, was wohl einer Proteinrestriktion gleichzusetzen ist, ist phänotypisch völlig normal.

Das eben Gesagte gilt für alle Fälle von Harnstoffzyklusenzymdefekt. Klinisch relevante, das heißt für die Heilung der Patienten wichtige Unterschiede ließen sich nicht mit Sicherheit feststellen. Besprochen wurden Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt, Ornithin-Transcarbamylase-Defekt, Argininsuccinase-Defekt und Argininsuccinat-Synthetase-Defekt.

Beim Carbamylphosphat-Synthetase-Defekt scheint die hereditäre Veranlagung auf der weiblichen Seite zu liegen. Der besprochene Fall war weiblich, eine mütterliche Großtante und eine mütterliche Tante sowie die fünf vorhergehenden Schwangerschaften und neonatalen Perioden

der Geschwister endeten letal. Das Kind wurde sehr frühzeitig in der zweiten Lebenswoche mit Niedrigproteindiät mit 1 g/kg/die behandelt und schien sich normal zu entwickeln. Leider nahm man eine wohl kontraindizierte Laparotomie zur Leberbiopsieentnahme vor, die ein Koma auslöste, in dessen Folge das Mädchen starb.

Der Erbgang bei Ornithin-Transcarbamylase-Defekt ist nicht völlig geklärt. Drei unterschiedliche Typen wurden besprochen, die jedoch alle dieselbe Ursache haben können. Bei weitem die häufigste ist die gynäkotrope Form mit kranken Mädchen, deren Mütter auch einen ausgeprägten, wenn auch geringgradigeren Ornithin-Transcarbamylase-Defekt aufweisen. Die Väter sind dabei normal. Bei dem einzigen besprochenen männlichen Patienten mit Ornithin-Transcarbamylase-Defekt lag auch einer bei der Mutter vor. Es bestand jedoch eine stark unterschiedliche ph-Empfindlichkeit der Ornithin-Transcarbamylase. In einem dritten Fall waren Carbamylphosphat-Synthetase- und Ornithin-Transcarbamylase-Defekt vereint.

Der Argininsuccinase-Defekt ist in seiner Vererbung geklärt. Sie geschieht rezessiv und nicht geschlechtsgebunden. Das in großen Mengen ausgeschiedene Argininsuccinat scheint zu einem Teil die Aufgaben des Harnstoffs zu übernehmen. Der Argininsuccinat-Synthetase-Defekt tritt in einer Häufigkeit von 1:2000 bei mental retardierten Kindern auf. Durch die metabolische Hemmung kommt es zu einer Anreicherung von Citrullin in Blut und Urin. Die Anreicherung von Glutamin ist mehr unspezifisch als Abbaumetabolit des Ammoniaks. Glycin, Methionin und Histidin scheinen durch metabolische Hemmung ihres Abbaus bei Ammoniakintoxikation im Plasma erhöht zu sein.

Die biochemischen Untersuchungen bei Ornithin-Transcarbamylase-Defekt gaben Einblick in die pathophysiologische Chemie bei wohl allgemein chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation. Proteinrestriktion mit normalen Blutammoniakwerten hat ganz niedrige Blutharnstoffwerte zur Folge.

"Normale" Blutharnstoffwerte bedeuten also bei Harnstoffzyklusenzymdefekt eine außergewöhnlich starke metabolische Ammoniakvergiftung. Die Wasserstoffionenclearance geschieht zu fast 100 % über das Ammoniumion. Es scheint ein gewisses unterschiedliches Einbauvermögen von Ammoniak in Glutamin zu bestehen. Der positive Einfluß der Gabe von Zitronensäure mit der Senkung des Blutammoniakspiegels wirkt wohl der Hemmung des Citronensäurezyklus bei Ammoniakentgiftung entgegen und ermöglicht die Blutammoniaksenkung über die alpha-keto-Glutarsäure. Die Alaninerhöhung kommt wohl als Folge der Hemmung des Citronensäurezyklus aber auch durch vermehrten Einbau von Ammoniak in Aminosäuren in den Nieren zustande, wie durch generelle Aminosäurenerhöhung und hierbei insbesondere von Glycin und Glutamin festgestellt wurde.

Ein biochemische Äquivalent für die Hirndegeneration scheint in der Urinausscheidung von Orotsäure, Uridin und Uracil gefunden worden zu sein. Die Entstehung dieser Pyrimidin-Synthese-Metaboliten erklärt sich aus dem Energiemangel bei metabolischer Ammoniakvergiftung. Hierbei kommt es zu einem Block in der Synthese der Pyridonukleotide. Die Folgen sind Anhäufung von Synthesemetaboliten und Zerfall von Neuronen.

Serumtransaminasen SGOT und SGPT sowie auch LDH sind nur unspezifisch leicht erhöht.

Die vorgelegte kritische Zusammenfassung der Ammoniakwerte bei Kinderkrankheiten beweist eindeutig die Notwendigkeit der routinemäßigen Blutammoniakbestimmung ähnlich der Blutsenkungsreaktion, wie sie MARKTHALER (69) fordert, und zeigt erfolgversprechende Wege der metabolischen Behandlung der metabolischen Ammoniakintoxikation bei akuten Krankheiten wie auch bei Harnstoffzyklusenzymdefekten.

Literaturverzeichnis

1 ABRAHMS I.
Dis. Chest. 55, 148, (1969)
zitiert nach
GOTH A.
Medical Pharmacology, Principles and Concepts
The C.V. Mosby Company, Saint Louis 1970

2 BALAGURA S., PITTS R.
Excretion of Ammonia Injected into Renal Artery
Am. J. Physiol. 203, 11, (1962)

3 BOLLOT B.,STEENDIJK C.
Ammonia Determination in a Trichloracetic Acid Blood Filtrate after Microdiffusion with the Aid of the Rubazonic Acid Reaction
Clin. Chim. Acta 12, 55, (1965)

4 BESSMAN A., EVANS J., WASHINGTON D.
The Blood Ammonia in Congestive Heart Failure
American Heart Journal 50, 715, (1955)

5 BOSSI M., CANTANO G., PALMINIELLO L.
Azione di una assonciazione di aminoacidi del ciclo di Krebs-Henseleit sul tasso azotemico nell'uoma
Minerva Medica 61, 1189, (1970)

6 BROWN G., COHEN P.
Comparative Biochemistry of Ureasynthesis. I. Methods for the Quantitative Assay of Urea Cycle Enzymes in Liver
J. Biol. Chem. 234, 1769, (1959)

7 BRUTON C., CORSELLIS J., RUSSELL A.
Hereditary Hyperammonaemia
Brain 93, 423, (1970)

8 CAPLIN M.
Ammonia-Gas Poisoning. Forty-Seven Cases in a London Shelter
Lancet 1941, 95

9 CASTELL D.
The Ammonia Tolerance Test: An Index of Portal Hypertension
Gastroenterology 49, 539, (1965)

10 CHOW K., POND W., WALKER E.
Blood Metabolites in the Hyperammonemic Pig
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134, 122, (1969)

11 CHIOSA L., NICULESCU V., BONCIOCAT C., STANCU C.
The Protective Action of N-Acetyl and N-Carbamyl Derivates of Glutamic and Aspartic Acids against Ammonia Intoxication
Biochem. Pharmacol. 14, 1635, (1965)

12 CLIFFORD A., PRIOR R., VISEK W.
Depletion of Reduced Pyridine Nucleotides in Liver and Blood with Ammonia
Am. J. Physiol. 217, 1269, (1969)

13 COLOMBO J., RICHTERICH R., DONATH A., SPAHR A., ROSSI E.
Congenital Lysine Intolerance with Periodic Ammonia Intoxication
Lancet 1964, 1014

14 COLOMBO J., UNGARI S., FERRAZZINI F., RICHTERICH R., ROSSI E.
Periodischer Stupor und Ammoniakintoxikation bei einem Kind mit anikterischer, subakuter Hepatitis
Helv. pediat. Acta 22, 331, (1967)

15 CONSTANTIN B., EFTHYMIOU M., FREJAVILLE J.
Intoxication accidentelle par l'ammoniaque
Bull. Med. Leg. Tox. 8, 377, (1965)

16 COON R., JONES R., JENKINS L., SIEGEL J.
Animal Inhalation Studies on Ammonia, Ethylene, Glycol, Formaldehyde, Dimethylamine, and Ethanol
Toxicol. Pharmacol. 16, 646, (1970)

17 CORBEEL L., COLOMBO J., VAN SANDE M.
Periodic Attacks of Lethargy in a Baby with Ammonia Intoxication Due to a Congenital Defect in Ureogenesis
Arch. Dis. Childh. 44, 238, (1969)

18 DENIS G.
Ammonia Content of Canine Lymph
Rev. Can. Biol. 27, 115, (1968)

19 McDERMOTT W., ADAMS R.
Episodic Stupor Associated with an Eck Fistula in the Human with Particular Reference to the Metabolism of Ammonia
J. Clin. Invest. 32, 2, (1953)

20 DÉROBERT L., PROTEAU J., CAROFF J.
Étude anatomique de quatre cas d'intoxication aiguë par inhalation de gaz ammoniac
Ann. méd. lég. 44, 362, (1964)

21 DIEU J.
Adaptation of Logdon's Method for the Determination of Urinary Ammonia in the N Methodology of the Technicon Auto-Analyser
Clin. Chim. Acta 28, 209, (1970)

22 DUDA G., HANDLER P.
Kinetics of Ammonia Metabolism in Vivo
J. Biol. Chem. 232, 303, (1958)

23 DUNN S., OZERE R.
Ammonia Inhalation Poisoning - Household Variety
Canad. Med. Ass. J. 94, 401, (1966)

24 DUTTON R., NICHOLAS W., FISHER C., RENZETTI A.
Blood Ammonia in Chronic Pulmonary Emphysema
New England J. Med. 261, 1369, (1959)

25 EDELMAN C., BOICHIS H., SORIANO R., STARK H.
The Renal Response of Children to Acute Ammonium Chloride Acidosis
Pediat. Res. 1, 452, (1967)

26 EICHLER M.
Psychological Changes Associated with Induced Hyperammonemia
Sci. 144, 886, (1964)

27 EISEMAN W., FOWLER W., WHITE P., CLARK G.
The Role of Ammonia in the Production of Hepatic Coma
Surgical Forum 6, 369, (1955)

28 FAHEY J., PERRY R., McCOY P.
Blood Ammonia Elevation and Toxicity from Intravenous L-Amino Acid Administration to Dogs: the Protective Role of L-Arginine
Am. J. Physiol. 192, 311, (1958)

29 FAIGEL H.
Hazards to Health. Mixtures of Household Cleaning Agents
New England J. Med. 271, 618, (1964)

30 FAZEKAS J., TICKTIN H., EHRMANTRAUT W., ALMAN R.
Cerebral Metabolism in Hepatic Insufficiency
Am. J. Med. 21, 843, (1956)

31 FENTON J.
The Estimation of Plasma Ammonia by Ion Exchange
Clin. Chim. Acta 7, 163, (1962)

32 FLORES G., ROSADO A., TORRES J., SOBERÓN G.
Liver Enzyme Activities in Ammonia Fixation by the Rat
Am. J. Physiol. 203, 43, (1962)

33 FREEMAN J., NICHOLSON J., MASLAND M., ROWLAND L., CARTER S.
Ammonia Intoxication Due to a Congenital Defect in Urea Synthesis
J. Pediat. 6, 1039, (1965)

34 FREZZA M., DE SANDRA G., PERONA G.
Hepatic Glucuronyl-Transferase Activity in Congenital and Aquired Liver Disease
Acta Hepatosplen. 17, 165, (1970)

35 GAKKAIZASSKI NIHON SHONIKA
Blutammoniak bei Krankheiten von Kindern in Lunge, Mund, Darm, Leber, Niere, Haut und Herz. (japanisch)
Acta Paediat. Jap. 73, 2045, (1969)

36 GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., BODIN F.
A propos de trois cas d'intoxication aiguë par l'ammoniac. Evolution clinique et biologique des troubles respiratoires.
Ann. méd. lég. 44, 357, (1964)

37 GAY W., CRANE C., STONE W.
The Metabolism of Ammonia in Liver Disease: A Comparison of Urinary Data Following Oral and Intravenous Loading of 15-N-Ammonium Lactate.
Clin. Sci. 37, 815, (1969)

38 GEROK W., PAUSCH J.
Vergleichende Untersuchungen über Methoden der Ammoniakbestimmung im Blut
Z. ges. exp. Med. 148, 337, (1968)

39 GILDER S.
Hyperammonemia
Canad. Med. Ass. J. 101, 57, (1969)

40 GOTH A.
Medical Pharmacology, Principles and Concepts
The C.V. Mosby Company, Saint Louis 1970

41 GRACE N., CASTELL D., WENNAR M.
A Comparison of the Oral Fructose and Ammonia Tolerance Tests in Cirrhosis
Arch. Intern. Med. 124, 330, (1969)

42 GREENSTEIN J., WINITZ M., GULLINO P., BIRNBAUM S., OTEY M.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related Compounds in Vivo. III. Prevention on Ammonia Toxicity by Arginine and Related Compounds
Arch. Biochem. Biophysics 64, 342, (1956)

43 GUERITAUD J., LABORIT H., WEBER B.
Quelques résultats en faveur d'un effet nicotinique des sels d'ammonium
Agressologie 10, 455, (1969)

44 McGUINESS R.
Ammonia in the Eye
British Med. J. 1969, 575

45 GULLINO P., WINITZ M., BIRNBAUM S., CORNFIELD J., OTEY M., GREENSTEIN J.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related Compounds in Vivo. I. Toxicity of Essential Amino Acids, Individually and in Mixtures, and the Protective Effect of L-Arginine
Arch. Biochem. Biophys. 64, 319, (1956)

46 HARRIS D., SALTER J.
Report of a Component(s) in Blood that Accelerates Urea Synthesis by Surviving Liver Slices from Rats when L-Amino Acids are the Sources of Urea Nitrogen
Arch. Biochem. Biophys. 113, 173, (1966)

47 HAWKES C., MACPHERSON A., PRYOR H., TOWNSEND A.
The Value of EEG Frequency Analysis in Hepatic Encephalopathy
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 28, 151, (1970)

48 HEIFER U.
Kasuistischer Beittag zur akuten, letalen, inhalatorischen Ammoniakvergiftung
Lebensversicherungsmedizin 3, 60, (1970)

49 HERMANN G.
Beeinflussung der an der Ratte experimentell erzeugten endogenen Hyperammoniaemie durch Aminosäuren
Arzneim.-Forsch. 20, 377, (1970)

50 HERRIN J., McCREDIE D.
Peritoneal Dialysis in the Reduction of Blood Ammonia Levels in a Case of Hyperammonaemia
Arch. Dis. Child. 44, 149, (1969)

51 HOPKINS I., CONNELLY J., DAWSON A., HIRD F., MADDISON T.
Hyperammonaemia Due to Ornithine Transcarbamylase Deficiency
Arch. Dis. Child. 44, 143, (1969)

52 HUMOLLER F., BARAK A., HOLTHAUS J.
Distribution of Ammonia in Cells and Plasma
Clin. Chem. 10, 589, (1964)

53 HUTTENLOCHER P., SCHWARTZ A., KLATSKIN G.
Reye's Syndrome: Ammonia Intoxication as a possible Factor in the Encephalopathy
Pediatrics 43, 443, (1969)

54 IWAHASHI N.
On Convulsion Caused by Ammonia
Kumamoto Medical J. 9, 97, (1956)

55 KARR N., HENDRICKS E.
The Toxicity of Intravenous Ammonium Compounds
Am. J. Med. Sci. 218, 302, (1949)

56 KAYABALI I.
Résultats du traitement chirurgical des cirrhoses du foie. A propos de 44 cas.
Lyon Chirurgical 66, 120, (1970)

57 KENNAN A., COHEN P.
Ammonia Detoxication in Liver from Humans
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 170, (1961)

58 KLINE D., NANCE F.
Eck's Fistula Encephalopathy: Long Term Studies in Primates and Germfree Dogs
Surgical Forum 20, 358, (1969)

59 LABBY D., HUTCHINSON J., STAHL J., BOCKEL R., IMLER M.
Mechanism of Hepatic Coma
Biochemical Clinics, the Liver 4, S. 245-62, The Reuben H. Donnelley Corporation, New York 1964

60 LANGE P., BLAZEJEWSKI D., GÖRES E., JUNG F.
Untersuchungen über die Beeinflussung der Ammoniumtoxizität durch Hemmstoffe der Carbanhydratase am Ganztier
Acta biol. med. germ. 13, 369, (1964)

61 LANGENDORF H.
Ammoniak als Lebensmittelbestandteil und als Metabolit
Zschr. f. Ernährungswissenschaft 9, 301, (1969)

62 LEUTHARDT F.
Lehrbuch der Physiologischen Chemie
Walter De Gruyter & Co., Berlin 1963

63 LEVIN B., ABRAHAM J., OBERHOLZER V., BURGESS E.
Hyperammonaemia: a Deficiency of Liver Ornithine Transcarbamylase
Arch. Dis. Child. 44, 152, (1969)

64 LEVIN B., DOBBS R., BURGESS E., PALMER T.
Hyperammonaemia. A variant Type of Deficiency of Liver Ornithine Transcarbamylase.
Arch. Dis. Child. 44, 162, (1969)

65 LEVIN B., OBERHOLZER V., SINCLAIR L.
Biochemical Investigations of Hyperammoniaemia
Lancet 1969, 170

66 LEVIN N., ROSENBERG B., ZWI S., REID F.
Medullary Cystic Disease of the Kidney, with Some Observations on Ammonium Excretion
Am. J. Med. 27, 807, (1961)

67 LEVY D., DIVERTIC M., LITZOW T., HENDERSON J.
Ammonia Burns of the Face and Respiratory Tract
J.A.M.A. 190, 873, (1964)

68 LOESCHKE H., SUGIOKA K.
Über die Natur der Ammoniumchlorid-Azidose
Schweiz. Med. Wschr. 33, 1030, (1963)

69 MARKTHALER G.
Der Ammoniak und seine Bedeutung in der Klinik, unter besonderer Berücksichtigung der Vergiftungen
Dissertation Erlangen 1973

70 MASELLI-CAMPAGNA G., SORACE R., BRIENZA A., PRETE F., ILICETO N.
Richerche sull'edema polmonare acuto da sali d'ammonio. I) Studio dell'azione protettiva della Butidrina. II) Studio dell'azione protettiva del Propranololo.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 45, 999, (1969)

71 MATZNADER U., SCHÖNDORF H.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des portalen Durchströmungsanteiles für die Entgiftung des Ammoniaks in der Leber
Bruns' Beitr. klin. Chir. 217, 262, (1969)

72 MEURET G., BECK K., KEUL J., GRUENAGEL H.
Zur Therapie des Leberkomas mit Metaboliten des Harnstoffzyklus, Glutamat und α-Ketoglutarat
Dtsch. med. Wschr. 93, 1194, (1968)

73 MEYTHALER F., GROSS H.
Akute Ammoniakvergiftung
Med. Klin. 5, 165, (1957)

74 MICHALOWICZ-WOJCZYŃSKA E.
Blood Ammonia in Portal Hypertension and Liver Diseases in Children
Pol. Med. J. 8, 1101, (1969)

75 MICHALOWICZ-WOJCZYŃSKA E.
Venous Blood Ammonia Level in Healthy Children
Pol. Med. J. 8, 1098, (1969)

76 MILLER A., McLEAN P.
Urea Cycle Enzymes in the Liver of a Patient with Argininosuccinic Aciduria
Clin. Sci. 32, 385, (1967)

77 MILLER G., RICE J.
Determination of the Concentration of Ammonia Nitrogen in Plasma by Means of a Simple Ion Exchange Method
Am. J. Clin. Path. 39, 97, (1963)

78 MOESCHLIN S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

79 MORRIS L., ABER G.
The Concentration of Ammonium in Arterial Plasma of Patients with Chronic Bronchitis
Clin. Chim. Acta 12, 515, (1965)

80 MONDZAC A., EHRLICH G., SEEGMILLER J.
An Enzymatic Determination of Ammonia in Biological Fluids
J. Lab. & Clin. Med. 66, 526, (1965)

81 MÜLLER-BEISSENHIRTZ W., KELLER H.
Ammoniak in der Exspirationsluft
Klin. Wschr. 6, 574, (1964)

82 McMURRAY W., MOHYUDDIN F., BAYER S., RATHBUN J.
Citrullinuria: a Disorder of Amino Acid Metabolism Associated with Mental Retardation
Proc. Intl. Copenhagen Congress on the Scientific Study of Mental Retardation, Dänemark
August 7-14, S. 117-127, (1964)

83 MULDER et al.
Surg. 59, 923, (1966)
zitiert nach
MICHALOWICZ-WOJCZYŃSKA E.
Blood Ammonia in Portal Hypertension and Liver Diseases in Children
Pol. Med. J. 8, 1101, (1969)

84 NACHMANSON R.
Bull. Soc. Chim. Biol. 39, 1021, (1957)
zitiert nach
LEUTHARDT F.
Lehrbuch der Physiologischen Chemie
Walter De Gruyter & Co., Berlin 1963

85 NELSON R., SELIGSON D., WASHINGTON
Studies on Blood Ammonia in Normal and Shock States
Surg. 34, 1, (1953)

86 OLBRYCHT J.
Ein Fall von Selbstvergiftung durch Ammoniak
Z. Med.-Beamte 29, 704, (1916)

87 ORLOFF M., STEVENS C.
Preservation of Blood Ammonia by Rapis Frezzing-
a Method for Delayed Determinations
Clin. Chem. 10, 991, (1964)

88 PARIS J., MERVEILLE P., MOLIMARD R.
L'alpha-cétoglutarate de i (+) ornithine dans
les encéphalopathies des hépatiques
Presse Med. 78, 1367, (1970)

89 PEGHINI R.
Comportamento della pressione arteriosa e
dell'elettroencefalogramma in corso di schock-
terapia con cloruro d'ammonio secundo Bertolani
J. Psich. Neuropat. 96, 805, (1968)

90 PEREA V., NELSON R.
Blood Ammonia Levels in Primary and Metastatic Cancer
of the Liver
Clin. Chim. Acta 9, 13, (1964)

91 PITTS R.
The Renal Metabolism of Ammonia
Physiologist 9, 97, (1966)

92 PORRO G., MAIOLO A.
Cerebral Ammonia Metabolism in Uremia
Life Sci. 9, 43, (1970)

93 PRICE J., SAWADA M., VOORHEES A.
Clinical Significance of Intraluminal ph in
Intestinal Ammonia Transport
Am. J. Surg. 119, 595, (1970)

94 PRYTZ B., GROSSI C., ROUSSELOT L.
In Vitro Formation of Ammonia in Blood of
Dog and Man
Clin. Chem. 16, 277, (1970)

95 REICHELT K., KVAMME E., TVEIT B.
The Enzymatic Determination of Ammonia in Blood
and Tissues
Scandinav. J. Clin. Lab. Invest. 16, 433, (1964)

96 REINELT D., SCHMIDT P., WEINHOLD D.
Beitrag zur Nosologie und Therapie der Hyper-
ammonämie bei Lebererkrankungen
Zschr. inn. Med. 24, 480, (1969)

97 RETT A.
Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom
bei Hyperammonämie im Kindesalter
Wien. med. Wschr. 116, 723, (1966)

98 RICCARDIELLI N., CORSALE C., NEGRONE G., ESPOSITO G.
Comportamento dell'ammoniemia nelle sindromi da ipertensione portale nell'infanzia trattate con derivzione porto-sistemica
Rass. Int. clin. ter. 50, 341, (1970)

99 RICHARDS P., METCALFE-GIBSON A., WARD E., WRONG O., HOUGHTON B.
Utilisation of Ammonia Nitrogen for Protein Synthesis in Man, and the Effect of Protein Restriction and Uremia
Lancet 1967, 847

100 ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Metabolism of Ammonia. I. Biochemical Aspect of Ammonia Intoxication
Rev. Can. Biol. 27, 321, (1968)

101 ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Le métabolisme de l'ammoniaque. II. Distribution de l'ammoniaque (NH_4), de l'arginine, de la citrulline et de l'urée au niveau de différents tissus provenant de rats normaux intoxiqués par l'ammoniaque et protégés par l'arginine.
Rev. Canad. Biol. 28, 1, (1969)

102 ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Le métabolisme de l'ammoniaque. III. Effet in vitro de l'arginine sur les enzymes du cycle de l'urée lors de l'intoxication à l'ammoniaque
Rev. Can. Biol. 28, 111, (1969)

103 ROBERGE A., DORVAL G., CHARBONNEAU R.
Le métabolisme de l'ammoniaque. IV. Effet in vivo d'injections prolongées de sulfate d'ammonium et d'arginine sur l'activité spécifique des enzymes du cycle de l'urée
Rev. Can. Biol. 28, 119, (1969)

104 ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Protective Effects of Argining Against Hepatic Coma, Insulin Shock and Epilepsy
Life Sci. 8, 369, (1969)

105 ROSADO A., FLORES G., MORA J., SOBERÓN G.
Distribution of an Ammonia Load in the Normal Rat
Am. J. Physiol. 203, 37, (1962)

106 RUSSELL A., LEVIN B., OBERHOLZER V., SINCLAIR L.
Hyperammonaemia. A New Instance of an Inborn Enzymatic Defect of the Biosynthesis of Urea.
Lancet 1962, 699

107 SCHENKER S., McCANDLESS D., BROPHY E., LEWIS M.
Studies on the Intracerebral Toxicity of Ammonia
J. Clin. Invest. 46, 838, (1967)

108 SCHIMKE R.
Differential Effect of Fasting and Protein free Diet on Levels of Urea Cycle Enzymes in Rat Liver
J. Biol. Chem. 237, 1921, (1962)

109 SCHIMKE R.
Studies on Factors Affecting the Levels of Urea Cycle Enzymes in Rat Liver
J. Biol. Chem. 238, 1012, (1963)

110 SCHNEIDER M.
Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964

111 SESTIERS F., BERNIER J., CHARBONNEAU R.
Bronchopneumopathie d'origine toxique par inhalation de vapeurs ammoniacales. À propos d'un cas.
L'Union Méd. Can. 98, 1903, (1969)

112 SHERLOCK S.
Diseases of the Liver and Biliary System
Charles C. Thomas, Springfield 1958

113 SHERLOCK S.
Pathogenesis and Management of Hepatic Coma
Am. J. Med. 24, 805, (1958)

114 SHERLOCK S., FOX R., NIAZI S., SCHEUER P.
Chronic Liver Disease and Primary Liver-Cell Cancer with Hepatitis-Associated (Australia) Antigen in Serum
Lancet 1970, 1243

115 SILVER H., KEMPE C., BRUYN H.
Handbook of Pediatrics, 1967
Verlag Lange Medical Publications, Los Altos, Kalifornien, USA

116 SLOT G.
Ammonia Gas Burns. An Account of Six Cases.
Lancet 1938, 1356

117 STAHL J.
Arterielle und venöse Blutammoniakstudien bei Leberkrankheiten
Dtsch. Med. J. 10, 325, (1959)

118 SZÁM I., VASS Á., WEIN I.
Hyperammonemia in Cor pulmonale
Cardiol. 54, 321, (1969)

119 SZÁM I., VASS Á., WEIN I.
Effect of Clopamide and Hydrochlorothiazide on Plasma-Ammonia
Lancet 1969, 602

120 TABACHNICK J., LABADIE J.
Studies on the Biochemistry of Epidermis. IV. The Free Amino Acids, Ammonia, Urea, and Pyrrolidone Carboxylic Acid Content of Conventional and Germ-Free Albino Guinea Pig Epidermis
J. Invest. Derm. 54, 24, (1970)

121 TEDESCO T., MELLMAN W.
Argininosuccinate Synthetase Activity and Citrulline Metabolism in Cells Cultured from a Citrullinemic Subject
Proc. Nat. Academ. Sci. 57, 829, (1967)

122 TOMLINSON S., WESTALL R.
Argininosuccinic Aciduria. Argininosuccinase and Arginase in Human Blood Cells
Clin. Sci. 24, 261, (1964)

123 TYTMAN B.
Próba prowokawanej hiperammoemii u chorych z przewlekłym zespołem płucno-sercowym
Pol. Arch. Med. 44, 227, (1970)

124 UGARTE G., PINO M., VALENZUELA J., LORCA F.
Urea Cycle Enzymatic Abnormalities in Patients in Endogenous Hepatic Coma
Gastroenterology 45, 183, (1963)

125 UGARTE G., VALLEGA T.
Influencia de la intoxicacion amoniacal y del daño hepatico agudo sobre el acido gama aminobutirico cerebral en ratas
Arch. Biol. Med. Exp. 5, 1, (1969)

126 VORMITTAG E., PAUMGARTNER G., PUXKANDL H., GRABNER G.
Zur Bestimmung des Blutammoniakspiegels als Routinemethode im klinischen Laboratorium
Wien. Zschr. inn. Med. 47, 503, (1966)

127 WALSER M., BODENLOS L.
Urea Metabolism in Man
J. Clin. Invest. 38, 1617, (1959)

128 WARREN K.
The Differential Toxicity of Ammonia Salts
J. Clin. Invest. 37, 497, (1958)

129 WARREN K., SCHENKER S.
Differential Effect of Fixed Acid and Carbon Dioxide on Ammonia Toxicity
Am. J. Physiol. 203, 903, (1962)

130 WARTER J., SCHIRARDIN H., BAUER M.
Action de l'acide ascorbique sur l'ammoniémie notamment chez des cirrhotiques
Compt. Rend. Seance Soc. Filial. 160, 868, (1966)

131 WATANABE K., ISHIDA N., FUKUDA H.
Influence of Some Drugs Injurious to Gastric Mucosa on Gastric Ammonia Formation
Chem. Pharm. Bull. 18, 255, (1970)

132 WEATHERBY J.
Chronic Toxicity of Ammoniac Fumes by Inhalation
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81, 300, (1952)

133 WHITE L., PHEAR E., SUMMERSKILL W., SHERLOCK S., COLE M.
Ammonium Tolerance in Liver Diseases: Observations Based on Catheterization of the Hepatic Veins
J. Clin. Invest. 34, 158, (1954)

134 WILSON J., SELDIN D.
Effect of Adrenalectomy on Production and Excretion of Ammonia by the Kidneys
Am. J. Physiol. 188, 524, (1957)

135 WINITZ M. et alii
Metabolism of Amino Acids
Arch. Biochem. Biophys. 64, 354, (1956)

136 WINITZ M., GULLINO P., GREENSTEIN J., BIRNBAUM S.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related Compounds in Vivo. II. Effect of Toxic Doses of Essential Amino Acids on Blood Sugar, Liver Glycogen and Muscle Glycogen Levels.
Arch. Biochem. Biophys. 64, 333, (1956)

137 WINITZ M., RUISSEAU J., OTEY M., BIRNBAUM S., GREENSTEIN J.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related Compounds in vivo. V. Effects of Combined Administration of Nonprotective Compounds and Subprotective Levels of l-Arginine.HCl on Ammonia Toxicity in Rats.
Arch. Biochem. Biophys. 64, 368, (1956)

An dieser Stelle am Ende der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. Emil Weinig meinen Dank zu sagen für die wohlwollende Förderung und Unterstützung bei meiner Arbeit. Ich danke Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig für die Ratschläge vor Beendigung der Arbeit und insbesondere für die große Mühe bei der zeitraubenden Korrektur und die freundliche Übernahme des Korreferats.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Frau Professor Dr. med. Dr. phil. nat. Marika Geldmacher-von Mallinckrodt für die Vergabe des Themas und die große Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Lösung auftauchender Probleme und schließlich für die Übernahme des Referates.

Herzlichen Dank der Universitätsbibliothek für Hilfe bei der Beschaffung von Literatur.

Lebenslauf

Am 5. Oktober 1947 wurde ich als Tochter des jetzigen Studiendirektors Dr. rer. nat. Richard Markthaler und seiner Ehefrau Ilse, geb. Seyfferth, in Kulmbach, Schloß Steinenhausen, geboren.

Meine Jugend verlebte ich in Kulmbach, wo ich von 1954-58 die Volksschule und von 1958-67 das Städtische Mädchengymnasium Kulmbach besuchte. Am 21. Juli 1967 bestand ich die Reifeprüfung, die das kleine Latinum beinhaltet.

Mein Medizinstudium erfolgte ausschließlich an der Universität Erlangen in den Jahren 1967 bis 1973. An Prüfungen wurden abgelegt das Vorphysikum am 29.7.1968, das Physikum am 26.2.1970 und das medizinische Staatsexamen am 27. Juni 1973.

Seit dem Wintersemester 1968/9 studierte ich auch Chinesisch, Englisch, galloromanische, germanische und nordische Philologie.

Am 18. August 1972 heiratete ich Dr. med. Heimo Berghofen.

Seit dem 16. Juli 1973 bin ich als Medizinalassistentin der gynäkologischen Abteilung am Stadt- und Kreiskrankenhaus Kulmbach tätig.